

**AUSWIRKUNG DES AMPHOTEREN
CHARAKTERS VON TITANDIOXIDEN
AUF DIE REAKTION MIT
ARZNEISTOFFEN**

Michael Biedermann

1974

AUSWIRKUNG DES AMPHOTEREN CHARAKTERS VON TITANDIOXIDEN
AUF DIE REAKTION MIT ARZNEISTOFFEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München



vorgelegt am 23. 1. 1974
von Michael Biedermann
aus Unterhaching bei München



1. Berichterstatter: Professorin Dr. Elsa Ullmann
2. Berichterstatter: Professor Dr. Hans-Peter Boehm

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 2. 1974

Die vorliegende Arbeit wurde in der pharmazeutisch-technologischen Abteilung des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Meiner hochverehrten akademischen Lehrerin

Frau Professor Dr. Elsa ULLMANN,

unter deren Anleitung die Arbeit entstand, danke ich herzlich für die unermüdliche Betreuung und vielseitige Förderung.

Herrn Professor Dr. Hans-Peter BOEHM und Herrn Dr. Herbert RUPPRECHT danke ich für wertvolle Diskussionen, die meine Untersuchungen wesentlich bereichert haben.

Schließlich möchte ich meiner Frau für ihr Verständnis und die ständige Hilfsbereitschaft danken.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554607_0064

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINFÜHRUNG	1
B. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN	3
I. Kennzeichnung der Titandioxide	3
II. Sorptionsverhalten durch Pyrolyse gewonnener Titandioxide	9
1. Wechselwirkungen mit aggregierenden Arzneistoffen in Abhängigkeit verschiedener Bedingungen	9
a. Arzneistoffkonzentration	9
b. Milieu	18
aa. Wasserstoffionenkonzentration	18
bb. Elektrolytzusatz	24
cc. Organische Lösungsmittel	38
2. Reaktionen nicht-aggregierender Arzneistoffe mit den Hydroxylgruppen der Titandioxidoberfläche	40
a. Basische Hydroxylgruppen	40
b. Saure Hydroxylgruppen	44
3. Einfluß mehrwertiger anorganischer Ionen	47
a. Sulfationen	47
b. Phosphationen	59
c. Magnesiumionen	65
III. Sorptionsverhalten in Abhängigkeit von der Aufbereitung der Titandioxide	67
1. Verunreinigungen in Handelsprodukten	67
2. Vergleich der verschiedenen Titandioxide	67
IV. Schlußfolgerungen zur Verwendung von Titandioxid	72
1. Unverträglichkeitserscheinungen in Arzneizubereitungen	72
2. Forderungen an Titandioxidpräparate	75

	Seite
C. EXPERIMENTELLER TEIL	76
I. Präparation und Bestimmung von Sorbentien und Sorptiven	76
1. Reinheitsprüfung der Titandioxide	76
2. Reinigung durch Elektrodialyse	76
3. Bestimmung der spezifischen Oberfläche	76
4. Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration	77
II. Herstellung und Auswertung der Sorbate	79
1. Stammlösungen, Elektrolyte und Sorbentien	79
2. Methodik der Ansätze	79
3. Spezielle Methoden bei der Auswertung der Meßergebnisse	81
a. Prüfung der Isothermen auf Gültigkeit der Beziehungen nach LANGMUIR und FREUNDLICH	81
b. Graphische Bestimmung des isoelektrischen Punktes bei Kronos A und R	81
c. Phosphatsorption am P25 in Abhängigkeit von der Dissoziation der Phosphorsäure	81
4. Untersuchung der Suspensionsstabilität	86
5. Methodik der Desorption	86
III. Quantitative Bestimmungen	86
1. Potentiometrie	86
a. Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration	86
b. Potentiometrische Titration	88
2. Konduktometrie	90
3. Zweiphasentitration	90
4. Komplexometrie	92
5. Flammenphotometrie	92
6. UV-Photometrie	92
D. ZUSAMMENFASSUNG	94
E. TABELLENANHANG	96
F. LITERATURVERZEICHNIS	100

A. EINFÜHRUNG

Titandioxid ist ein in Industrie und Technik viel verwendetes Weißpigment. Aufgrund seiner günstigen optischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften ist es unentbehrlich für die Herstellung von Anstrichfarben und Lacken, Plastmaterialien, Kunstfasern, Papier und Emaille (74, 133).

Außerdem gewinnt es zunehmend an Bedeutung für Kosmetik und Pharmazie, wie aus zahlreichen Veröffentlichungen und der Patentliteratur hervorgeht. So findet es Verwendung als Hilfsstoff bei der Bereitung von Dermatika (Salben, Emulsionen, Lotionen, Puder: 3, 10, 34, 42, 75, 109, 126, 137), von oralen Arzneiformen (Dragees, Gelatinekapseln: 7, 34, 42, 71, 79) und von medizinisch gebräuchlichen Hilfsmitteln (Seifen, Zahnpasten: 133; Heftpflaster: 95; Sonnenbrillen: 93). In einigen Präparaten wird Titandioxid gleichzeitig als UV-Licht absorbierender Wirkstoff eingesetzt (93, 137).

Die physiologische Unbedenklichkeit von reinem Titandioxid wurde durch Tierversuche belegt (45), ebenso ist es als Lebensmittelfarbstoff zugelassen (41, 42). Außerdem rechtfertigt seine Stabilität gegen die meisten Lösungsmittel (21, 34) und die im Vergleich zu Zinkoxid sehr geringe Toxizität bei der Wundbehandlung (42, 126) die Aufnahme in moderne Pharmakopöen (z. B. DAB 7 DDR, USP XVIII, Pharm. Helv. VI).

Dieser Literatur über die Verwendung und die physiologische Unbedenklichkeit von Titandioxid stehen bislang praktisch keine Arbeiten gegenüber, die sich kritisch mit möglichen Oberflächenreaktionen des Hilfsstoffes in Gegenwart von Arzneistoffen befassen. Informationen über das Verhalten von Titandioxid ergeben sich einerseits aus allgemein gehaltenen Untersuchungen über den Einfluß verschiedener anorganischer Hilfsstoffe auf die Wirksamkeit von Konservierungsmitteln (60, 81, 86, 139), andererseits aus Befunden über spezielle Inkompatibilitäten mit Farbstoffen (19, 79) bzw. mit einem Sulfonamid (34). Dazu kommt, daß keine Berichte vorliegen über Verhalten und Bewertung der im Handel befindlichen verschiedenartigen Präparate. So wird in der pharmazeutischen Literatur bisher kaum differenziert zwischen Titandioxiden unterschiedlicher Kristallstruktur und Herkunft (60, 81, 86, 139). Auch die genannten Arzneibücher nehmen keine Unterscheidung vor.

Ziel dieser Arbeit ist es, die dem Sorptionsverhalten von Titandioxid gegenüber

Arzneistoffen zugrunde liegenden Gesetzmäßigkeiten abzuklären.

Besondere Bedeutung kommt der Normierung des Titandioxids bezüglich Kristallmodifikation, spezifischer Oberfläche und Reinheit zu, sowie der Standardisierung der Versuchsbedingungen in bezug auf Wasserstoffionenkonzentration und Elektrolytzusatz. Als Reaktionspartner (tabellarische Übersicht im Anhang) wurden anorganische und organische Verbindungen ausgewählt, die Modellcharakter besitzen und die bei Berücksichtigung ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften in gewissem Umfang eine Verallgemeinerung der Befunde erwarten lassen.

B. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN

I. Kennzeichnung der Titandioxide

Von den drei in der Natur vorkommenden monotropen Modifikationen des Titandioxids (TiO_2), Anatas, Brookit und Rutil, hat der Brookit bislang keine technische Bedeutung. Die beiden wichtigsten Verfahren der Herstellung von Anatas sind auf feuchtem Wege der saure Aufschluß von Ilmenit, FeTiO_3 , mit anschließender Hydrolyse durch Erhitzen oder Laugenzugabe und auf trockenem Wege die Zersetzung von Titan-tetrachlorid in der Knallgasflamme (26, 133). Rutil wird entweder durch Modifizierung dieser beiden Verfahren gewonnen (26, 51) oder durch Glühen von Anatas bei Temperaturen oberhalb 800°C (51, 102, 133). Der Herstellungsprozeß bestimmt nicht nur über die Kristallstruktur sondern auch über die spezifische Oberfläche und die Zusammensetzung der als Verunreinigungen auftretenden Begleitstoffe die chemischen Eigenschaften der Titandioxide (39, 102).

Die Untersuchungen an den Titandioxiden wurden deshalb sowohl mit der unbehandelten Ware als auch nach Reinigung mittels Elektrodialyse vorgenommen. Für die Sorptionsversuche wurden vier Titandioxide herangezogen: zwei Chargen des durch Pyrolyse gewonnenen Präparates P25 mit überwiegend Anatasstruktur (33, 102) und je ein feucht gefälltes Anatas-(Kronos A) und Rutilpigment (Kronos R). Einige Kenngrößen sind in Tabelle 1 zusammengestellt. (Einzelheiten dazu im experimentellen Teil, S. 76).

Die Titan-Sauerstoff-Bindung im Kristallgitter ist ionisch mit mehr oder weniger stark ausgeprägtem kovalentem Anteil (44, 76). Dieser ist bei Rutil größer als bei Anatas (13). Jedes Titanatom ist oktaedrisch von sechs Sauerstoffatomen umgeben, wobei sich durch räumlich verschiedene Anordnung der Oktaeder die unterschiedlichen Modifikationen ergeben (74).

Die an der Oberfläche befindlichen Titanatome sind koordinativ nicht abgesättigt, was unter Normalbedingungen zur Adsorption von Wasser führt. Die Sorption von Wasser wurde sowohl an Anatas (16, 98, 107) als auch an Rutil (52, 62, 94, 107) studiert. Der Vergleich der Untersuchungen führt zu keinem ganz einheitlichen Bild, vermutlich weil die Arbeitsmethoden (IR-Studien, chem. Analysen) und die Aufbereitung (z. B. Trocknungsgrad) der Titandioxide zu sehr variieren. Immerhin scheint festzustehen, daß das Wasser unterschiedlich fest an der Oberfläche gebunden ist (90, 94, 98, 145). Daraus leiten sich dann Mo-

Handelsname	P 25		Kronos A	Kronos R
Hersteller	Degussa, Frankfurt		Titangesellschaft, Leverkus	
Modifikation	Anatas		Anatas	Rutil
Chargenbezeichnung	RV 5752	29230	143	2239
spezifische Oberfläche (m ² /g)	61	34	8	5
mittlerer Teilchen- durchmesser (nm) ⁺⁾	15 - 40	15 - 40	200 - 600	200 - 600
Stampfvolumen (ml/100 g)	900	500	120	100
Gehalt ⁺⁾	> 97 %	> 97 %	99 %	99 %
Hauptverunreinigung	Chlorid	Chlorid	Phosphat	Phosphat Sulfat
pH der 5 %igen Suspension ⁺⁺⁾	3,1	3,15	7,5	6,8
dto. nach TiO ₂ - Reinigung durch Elektrodialyse ⁺⁺⁾	-	6,3	7	6,8
+) Laut Firmenangabe (33 bzw. 73, 74)				
++) pH des verwendeten Wassers: 6,7				

Tab. 1: In die Untersuchungen einbezogene Titandioxide

dellvorstellungen von chemisch und physikalisch sorbiertem Wasser ab (62, 94) bzw. von dissoziativer Sorption unter Bildung von oberflächenständigen Hydroxylgruppen (15, 16, 44, 66).

Für die Diskussion der Wechselwirkungen mit Arzneistoffen ist wesentlich, daß auf der Titandioxidoberfläche reaktionsfähige Hydroxylgruppen bzw. Hydroxidionen (15, 65, 107, 108) lokalisiert sind, die direkt mit einem Titanatom verknüpft sind bzw. sich im Bereich der adsorbierten Wasserschicht befinden (9).

Abb. 1 zeigt eine schematische Darstellung der OH-Gruppen-Fixierung. Nach den Publikationen von BOEHM (z. B. 16) und MUNUERA (98) ist es sogar denkbar, daß beide Typen von OH-Gruppen bei Anatas vorkommen ^{*)}: an der Kristallfläche (001) a), an der Kristallfläche (111) b). Für Rutil wird ein ähnlicher Sachverhalt beschrieben (62, 66).

*) In Anlehnung an Abb. 1a wird nachfolgend in Gleichungen für die Hydroxylgruppen die vereinfachte Formulierung $\equiv \text{Ti-OH}$ benutzt.

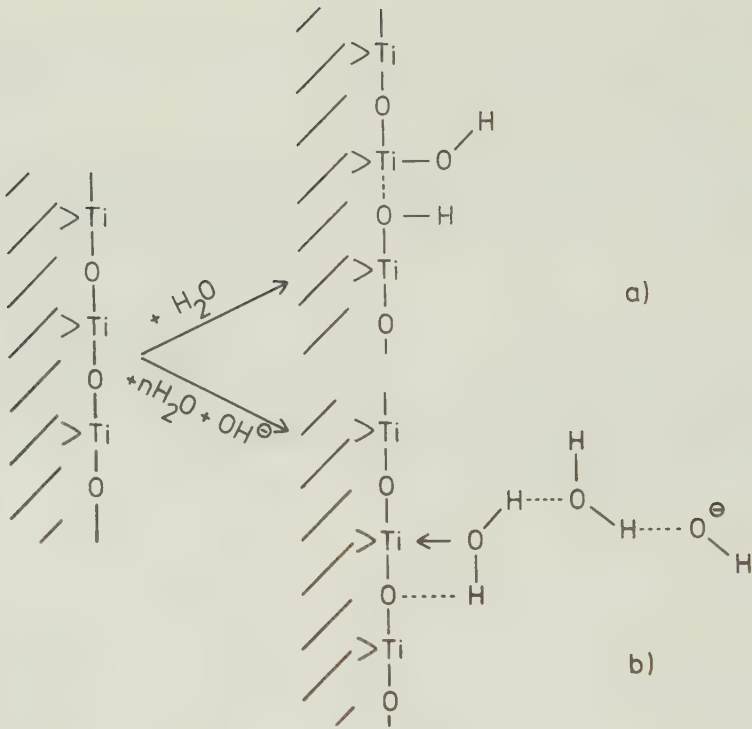
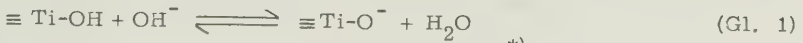


Abb. 1: Schematische Darstellung der möglichen Lokalisation der Hydroxylgruppen auf der Titandioxidoberfläche

a) direkt an Ti (dissoziative Wasseradsorption; $\equiv \text{TiOH}$)

b) indirekt über Wassermoleküle ($\equiv \text{Ti}(\text{H}_2\text{O})_n\text{OH}$)

Wie chemische (43, 58) und IR-spektroskopische (62, 69) Untersuchungen zeigen, existieren zwei Typen von Hydroxylgruppen, die in unterschiedlicher Weise dissoziieren und so zu saurer bzw. basischer Reaktion der Oberfläche führen:



*)

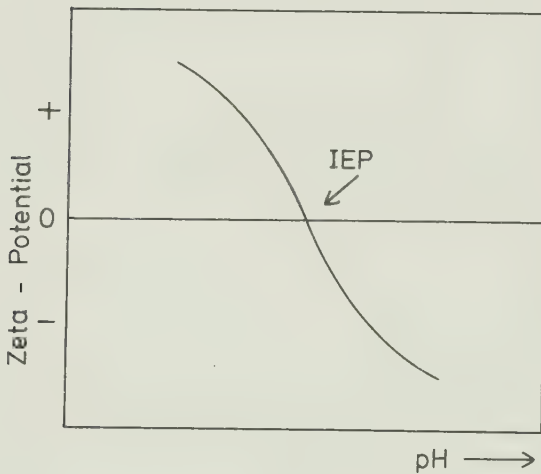


Abb. 2: Zeta-Potential oxidischer Festkörperoberflächen als Funktion des pH-Wertes (nach HEALY; 56)

*) Nach SCHINDLER (116) müßte die korrekte Schreibweise $\equiv \text{Ti-OH}_2^+$ sein, der besseren Übersicht wegen wird aber - wie auch bei $\text{H}_3\text{O}^+/\text{H}^+$ üblich - die einfachere Schreibweise $\equiv \text{Ti}^+$ vorgezogen.

Entscheidend für die Reaktion der amphoteren Oberfläche ist die Konzentration der potentialbestimmenden Protonen und Hydroxidionen (38, 56, 84). Entsprechend der nach Gl. 1, 2 gebildeten Oberflächenladung kann TiO_2 im alkalischen Kationen und im sauren Milieu Anionen binden (43, 57, 58, 63, 80, 115). Im Bereich des isoelektrischen Punktes (Anatas: pH_{IEP} 6 - 6,6 (58, 116), Präp. P25: pH_{IEP} 6,4 - 6,6; Rutil: pH_{IEP} 4 - 6 (8, 58, 103) ist sowohl Kationen- als auch Anionensorption möglich (18, 115).

Abb. 2 zeigt die Oberflächenpotentialkurve, wie sie allgemein für unlösliche Oxide gilt (56) und wie sie auch für Titandioxid P 25 beschrieben wurde (58). Die Änderung des elektrokinetischen Potentials in Abhängigkeit vom pH-Wert ist kontinuierlich, woraus man auf das Fehlen von ausgeprägten Dissoziationsstufen schließen kann. In der Tat ergaben Berechnungen für die Dissoziation der Protonen bei einem Titandioxidhydrat ($\text{IEP} = 4,8$) folgende pK_s -Werte: 5,7; 6,8; 8,5 (115).

Titandioxid kann also in wässriger Suspension als polyfunktioneller Ionenaustauscher aufgefaßt werden, dessen Austauschkapazität vom pH der Lösung und von Art und Konzentration des Sorptiv-Ions abhängig ist.

II. Sorptionsverhalten durch Pyrolyse gewonnener Titandioxide

Systematische Untersuchungen wurden an dem durch Pyrolyse gewonnenen TiO_2 P25 durchgeführt. Die folgenden Ergebnisse weisen darauf hin, daß der Reinheitsgrad dieses Präparates im allgemeinen ohne Einfluß auf sein Sorptionsvermögen bleibt.

Die Verhältnisse bei der Sorption aus flüssiger Phase sind sehr viel komplizierter als aus der Gasphase. Neben der Reaktion zwischen Sorbens und Sorptiv müssen auch Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittelmolekülen und Sorptiv bzw. Sorbens in Betracht gezogen werden. An eine polare, hydrophile Oberfläche, wie sie das Titandioxid zeigt, ist die Bindung eines Sorptivmoleküls umso wahrscheinlicher, je polarer das Sorptiv und je unpolarer das Lösungsmittel ist. Das mag der Grund dafür sein, daß eine reiche Literatur über Sorptionen aus organischen Lösungsmitteln vorliegt (siehe S. 38). Andererseits ergibt sich die Notwendigkeit, bei Lösungsmitteln, die selbst stark polar sind (insbesondere bei Wasser), die Versuchsbedingungen zu variieren, um so ein möglichst umfassendes Bild der verschiedenen Einflüsse zu erhalten.

1. Wechselwirkungen mit aggregierenden Arzneistoffen in Abhängigkeit verschiedener Bedingungen

Zur Abklärung der Gesetzmäßigkeiten, die sich bei den Sorptionsvorgängen mit aggregierenden Arzneistoffen vom Typ der Alkylpyridiniumchloride und des Natriumlaurylsulfats abspielen, sind Kenntnisse über den Einfluß der Arzneistoffkonzentration und über die Auswirkung verschiedener Milieubedingungen (Wasserstoffionenkonzentration, Elektrolyte, Art des Lösungsmittels) erforderlich.

a. Arzneistoffkonzentration

Abb. 3a zeigt die Sorptionsisotherme für Tetradecylpyridiniumchlorid bei pH 8.

Der aufsteigende Ast der Isotherme ist gekennzeichnet durch ein zunächst steileres und dann in etwa lineares Kurvenstück, ehe mit $2,8 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ($= 95 \mu\text{mol}/\text{g}$) Sättigung erreicht wird. Zur Diskussion des Bindungsmechanismus ist es erforderlich, die gleichzeitige Sorption der Chlorid-Ionen zu verfolgen: diese setzt verzögert, d. h. bei höherer Tensidkonzentration ein, und

Abb. 3: Sorption und Sedimentation in TiO_2 -Suspensionen in Gegenwart von Tetradecylpyridiniumchlorid (pH 8, mit NaOH eingestellt)

a. Sorptionsisotherme

—○— TDP-Kationen

—●— Chloridionen (die Sorptionswerte sind den Gleichgewichtskonzentrationen der TDP-Kationen in den jeweiligen Ansätzen zugeordnet)

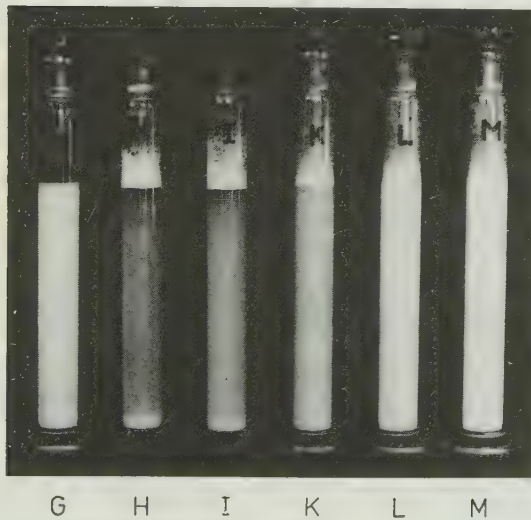
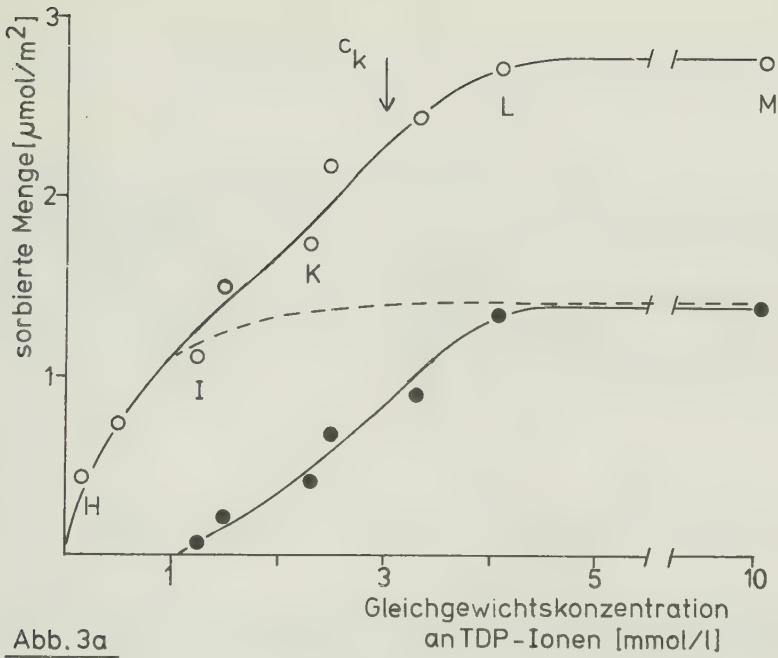
----- Ionenaustauschanteil

H, I, K, L, M die Buchstaben beziehen sich auf die entsprechenden Sedimentationsansätze

b. Sedimentationsverhalten

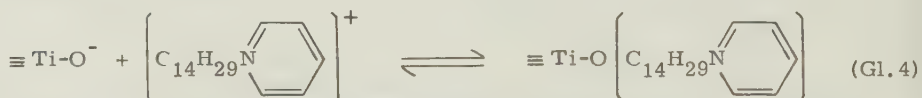
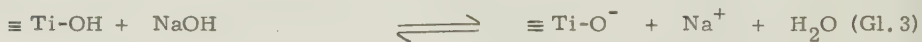
G = tensidfreier Ansatz

(Kontaktzeit 14 Tage; Sedimentation 2 Stunden nach Dispergieren durch Schütteln)



mündet nach flacherem Anstieg in einen Endwert, der gerade 50 % der Tensid-Sättigungsorption entspricht.

Demnach werden zunächst nur die Tetradecylpyridiniumkationen über Ionenaustausch gebunden, nach Überschreiten einer Gleichgewichtskonzentration von 1 mmol/l erfolgt der Einbau weiterer Tensidionen unter gleichzeitiger Mitnahme der Chlorid-Gegenionen. Diese Änderung beim Aufbau der Sorptionsschicht ist auf Mizellbildung der grenzflächenaktiven Salze zurückzuführen. Es sind also zwei verschiedene Sorptionsmechanismen verantwortlich: nach anfänglichem Ionenaustausch nach Gl. 3 und 4



erfolgt im Bereich des c_k -Wertes ⁺) Verdichtung der Sorptionsschicht über hydrophobe Kräfte (siehe auch schematische Darstellung in Abb. 4). Entsprechende Ergebnisse an Titandioxid werden mit anderen grenzflächenaktiven Substanzen beschrieben (4, 14). Sie decken sich auch mit Befunden an Aluminiumoxid und Quarz (11, 46, 53, 117), kolloidaler Kieselsäure (112) und Sorbentien organischer Natur (120, 125). Nach WOLFRAM (142) können polare Grenzflächen als zweidimensionale Keime für die Bildung von lamellaren Mizellen aufgefaßt werden. Da die Sorptionsschicht oberhalb des c_k -Wertes bereits einer lamellaren Mizelle ähnelt, die u. U. sogar dichter gepackt sein kann als ein Tensidfilm an der Grenzfläche Luft/Wasser (38), ist nicht zu erwarten, daß die Sorption durch weitere Erhöhung der Tensidkonzentration noch gesteigert werden kann.

Der beschriebene Sorptionsmechanismus erklärt die Änderung des Sedimentationsverhaltens von Titandioxid in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration. In Sedimentationsansätzen, die den entsprechenden Isothermenpunkten zugeordnet sind (Abb. 3 b), wird deutlich, wie stark sich der Einfluß selbst eines geringen Zusatzes von kationischem Tensid auswirkt: Während die tensidfreie P25-Suspension stabil ist (G), führt schon eine Konzentration von 0,5 mmol/l an Tetradecylpyridiniumchlorid zum Absetzen der Partikel (H). Bereits vor Aus-

⁺) kritische Mizellbildungskonzentration

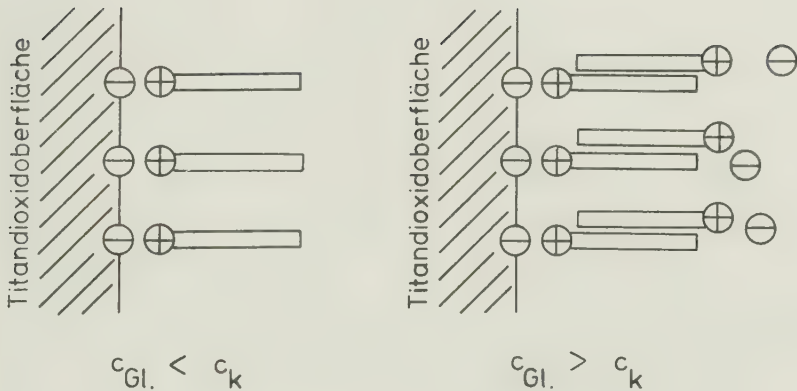
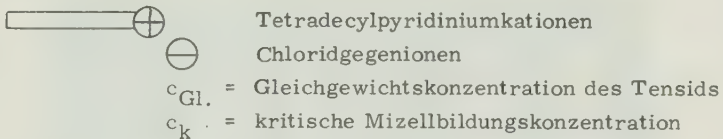


Abb. 4: Schematische Darstellung der Sorptionsschichten an der Titandioxidoberfläche



gleich der Oberflächenladung durch Ionenaustausch kommt es durch den Alkylrest des amphiphilen Moleküls zur Hydrophobierung der Oberfläche und dadurch zur Sedimentation. Dieser Effekt, welcher als "Sensibilisierung" bezeichnet wird (121), ist auch an anderen Systemen beobachtet worden und verstärkt sich mit Verlängerung der Alkylketten (11, 117, 128). Sobald an die primär über Ionenaustausch gebundenen Tensidionen die Anlagerung der weiteren Ionen über die hydrophoben Molekülanteile erfolgt und die hydrophilen Gruppen zur Wasserphase gerichtet sind (Abb. 4), kommt es zur Aufladung des Sorbates mit entgegengesetztem Ladungssinn und damit zur Redispergierung (124). Die Stabilität der Suspension nimmt von K nach M zu (Abb. 3 b) und erreicht ihr Optimum nach Überschreiten des c_k -Wertes (zwischen K und L), d. h. nach Vervollständigung der Sorptionsschicht.

Abb. 5: Sorption und Sedimentation in TiO_2 - Suspensionen in Gegenwart von Natriumlaurylsulfat (pH 4, mit HCl eingestellt)

a. Sorptionsisotherme

- LS-Anionen
——■—— Natriumionen (die Sorptionswerte sind den Gleichgewichtskonzentrationen der LS-Anionen in den jeweiligen Ansätzen zugeordnet)
----- Ionenaustauschanteil
7, 8, 9, 10, 11 die Zahlen beziehen sich auf die entsprechenden Sedimentationsansätze

b. Sedimentationsverhalten

6 = tensidfreier Ansatz

(Kontaktzeit 21 Tage; Sedimentation 2 Stunden nach Dispergieren durch Schütteln)

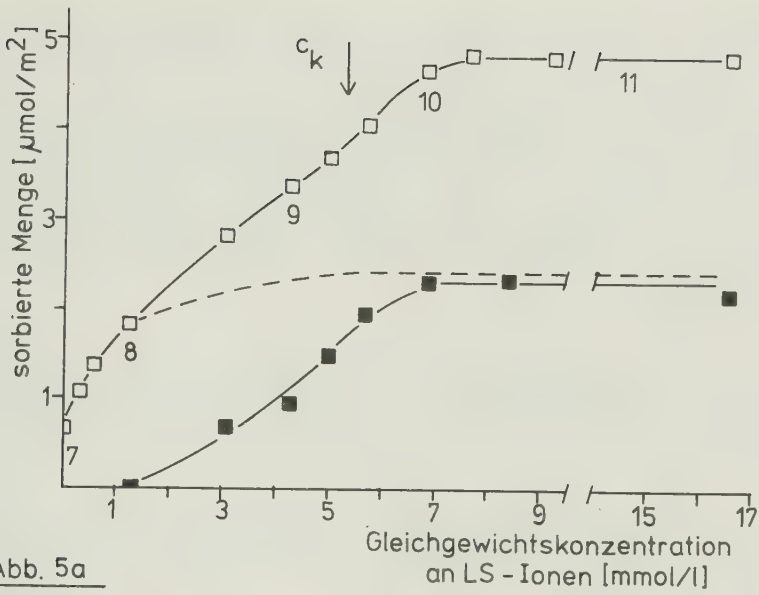


Abb. 5a

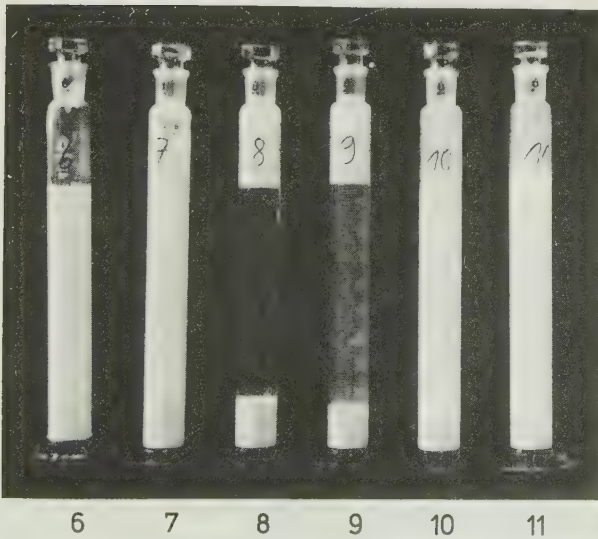
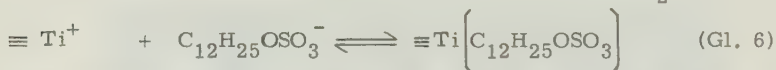
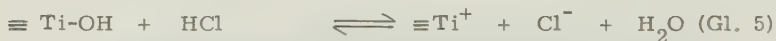


Abb. 5b

Die Befunde lassen sich auch mit Berichten über Änderungen des Zetapotentials dispergierter Teilchen durch Tensidsorption in Einklang bringen. So wurde an Quarzpulver, dessen reine Oberfläche negativ geladen ist, festgestellt, daß bei Sorption von Tetradecylpyridiniumbromid in Monoschicht das Zetapotential Null beträgt, während es bei weitergehender Tensidbindung bis zur Doppelschicht positive Werte annimmt (11). Mit dem Zetapotential ändert sich auch die Suspensionsstabilität: je höher die Oberflächenladung, desto größer die abstoßenden elektrostatischen Kräfte und desto besser die Verteilung der suspendierten Partikel (11, 14, 61).

Eine Änderung der Viskosität als Folge der Invertseifensorption in einer Weise, wie sie bei entsprechenden Isothermen am Aerosil gefunden wurde (113), konnte bei den vorgelegten Konzentrationsverhältnissen nicht beobachtet werden.

Die Bindung von Natriumlaurylsulfat an die TiO_2 -Oberfläche bei pH 4 verläuft analog. In Gegenwart von Salzsäure lädt sich die Oberfläche positiv auf und kann nun anionische Tenside binden (Gl. 5, 6):



Die Sorptionsisotherme (Abb. 5a) läßt im ansteigenden Ast einen Wendepunkt erkennen, der nach der Klassifizierung nach GILES (49) typisch ist für Wechselwirkungen zwischen den sorbierten Molekülen untereinander. Auf Grund der Tatsache, daß weder eine reine Monoschicht- noch eine beliebige Mehrschichten-Sorption vorliegt, verwundert es nicht, daß die Isotherme weder durch die LANGMUIR- noch durch die FREUNDLICH-Beziehung beschrieben werden kann. Bei Berücksichtigung derjenigen Werte, die reinem Ionenaustausch entsprechen (Abb. 3 a und 5 a), gehorchen die Isothermen allerdings annähernd der LANGMUIR-Gleichung (siehe S.81).

Bei Vergleich mit Tetradecylpyridiniumchlorid wird bei Natriumlaurylsulfat Sättigungsorption - dem größeren c_k -Wert entsprechend ^{+) - bei höherer Gleich-}

+) c_k von Natriumlaurylsulfat in Wasser:	8,3 mmol/l
	nach Einstellung von pH 4 mit HCl: 5,3 mmol/l
c_k von Tetradecylpyridiniumchlorid in Wasser:	3,7 mmol/l
	nach Einstellung von pH 8 mit NaOH: 3,0 mmol/l

gewichtskonzentration erreicht. Das Sedimentationsverhalten (Abb. 5b) gleicht den Ansätzen mit Invertseife.

In Abb. 6 sind die Sorptionsisothermen für Alkylpyridiniumchloride verschiedener Kettenlänge wiedergegeben. Entsprechend der Erniedrigung des c_k -Wertes mit wachsender Kohlenwasserstoffkette wird bei langkettigen Verbindungen Sättigung bereits bei geringerer Gleichgewichtskonzentration erreicht. Obwohl

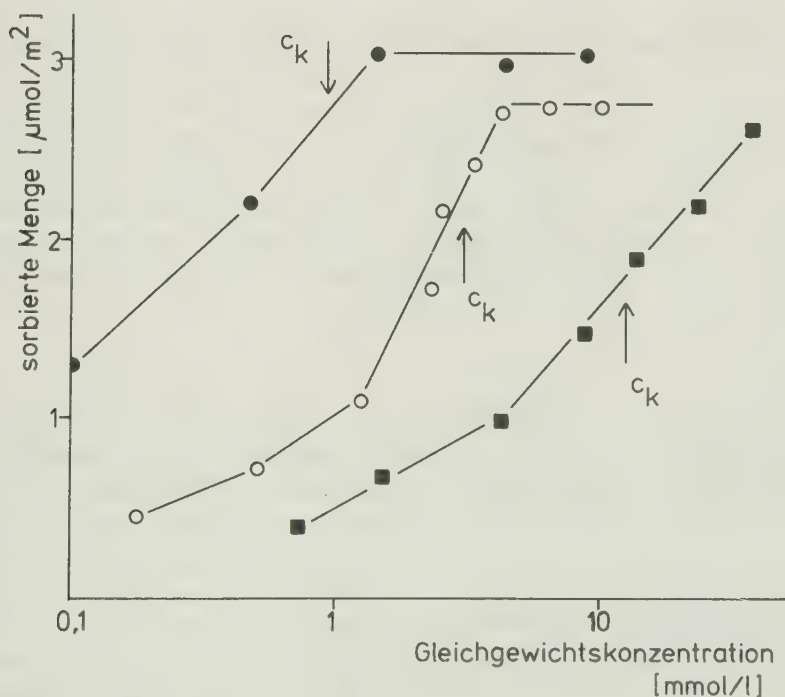


Abb. 6: Sorptionsisothermen einiger Invertseifen mit unterschiedlicher Alkylkette (pH 8, mit NaOH eingestellt)

- Dodecylpyridiniumkationen
- Tetradecylpyridiniumkationen
- Hexadecylpyridiniumkationen

bei der diskutierten vertikalen Anordnung der Tensidionen in der Sorptionschicht (Abb. 4) der Platzbedarf unabhängig von der Kettenlänge stets gleich sein sollte, wird von Hexadecylpyridiniumchlorid mehr gebunden als vom C_{14}^- Homologen. Die aufgefundene Abhängigkeit von der Kettenlänge trifft nicht für alle Sorbentien in gleicher Weise zu. So vermindert sich im Falle quellbarer Plastmaterialien die Sorption von Alkylpyridiniumchloriden mit zunehmender Kettenlänge (132), während im Falle von Aluminiumoxid keine Abhängigkeit besteht (129).

Die mit der Kettenlänge ansteigende Sorption der Invertseifen an Titandioxid, die auch bei nicht-quellenden Platten (132) und bei der kolloidalen Kieselsäure Aerosil (111) zu beobachten ist, steht im Widerspruch zu den theoretischen Werten für den Platzbedarf. Der Einfluß der Alkylketten kann thermodynamisch erklärt werden: Kohlenwasserstoffketten bewirken in ihrer Umgebung eine stärkere Strukturierung des Wassers (100, 123), wobei Entropieverlust auftritt (100, 141). Mizellbildung führt dagegen zu einem Wiedergewinn an Entropie, welcher mit der Kettenlänge wächst (128). Es ist demnach anzunehmen, daß die Sorptionsschichten im Falle langkettiger Tenside wasserärmer und daher dichter gepackt sind.

b. Milieu

Die Zusammensetzung der Sorptionsschichten und das Ausmaß der Bindung werden in entscheidender Weise durch die Milieubedingungen, wie Wasserstoffionenkonzentration und Elektrolytzusatz, bestimmt. Das Lösungsmittel selbst greift ebenfalls in charakteristischer Weise in die Vorgänge an der Grenzfläche ein.

aa. Wasserstoffionenkonzentration

Das Ausmaß der Sorption an Titandioxid hängt vom Oberflächenpotential und damit von der Wasserstoffionenkonzentration ab. Beginnend bei einem pH von $\approx 5,5$ steigt die Sorptionskurve für das kationische Tensid in parabolischem Verlauf mit fallender H^+ -Konzentration an und erreicht bei pH 11 einen Wert von $3,9 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ($= 135 \mu\text{mol}/\text{g}$) (Abb. 7). Die gleichzeitige Sorption der

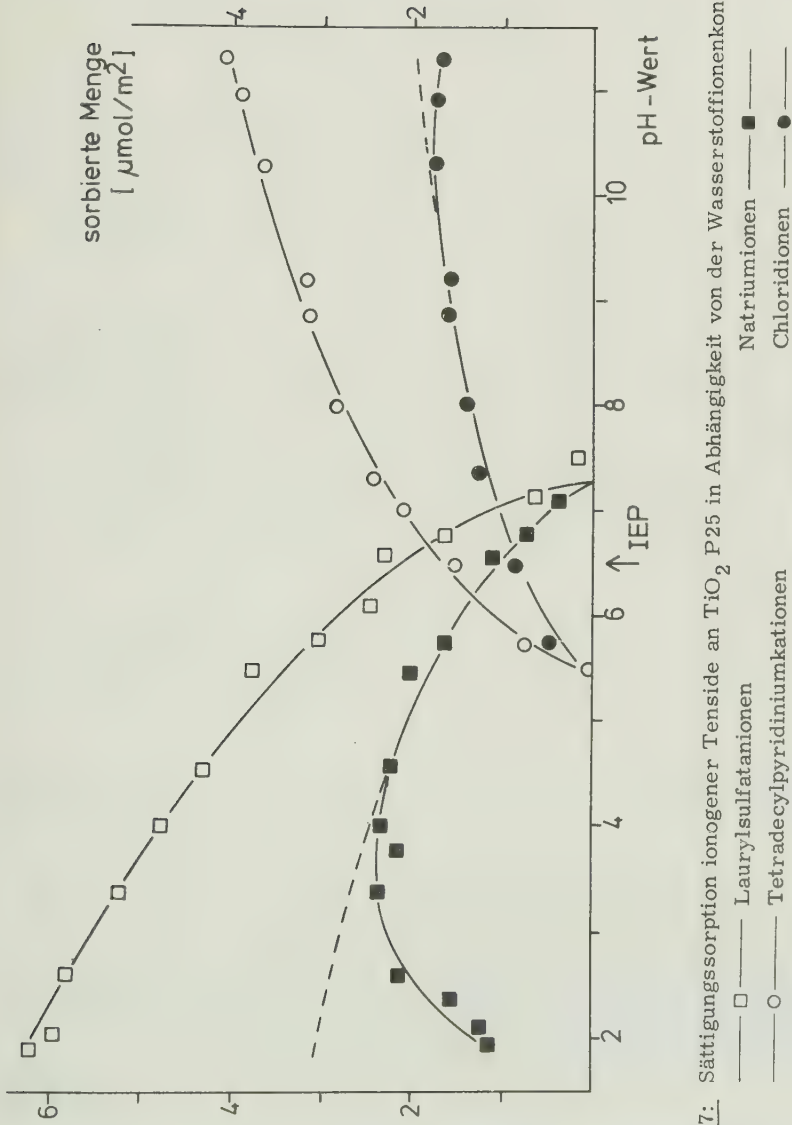


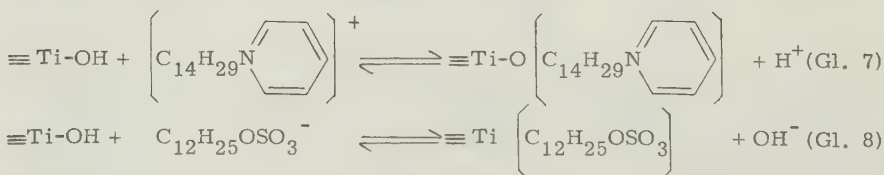
Abb. 7: Sättigungssorption ionogener Tenside an TiO₂ P25 in Abhängigkeit von der Wasserstoffkonzentration

□ — Laurylsulfatanionen
 ○ — Tetracyclpyridiniumkationen
 --- extrapolierte Verlauf der Gegenionensorption
 = 50 %-Kurve der Tensionensorption

Chloridgegenionen folgt sehr gut der Kurve, die 50 % der Tensidionensorption entspricht. Lediglich im alkalischen Bereich oberhalb pH 10 geht die Chlorid-sorption zurück und weicht von dieser Gesetzmäßigkeit ab.

Die Bindung des anionischen Tensids nimmt einen konträren Verlauf: im unter-suchten pH-Bereich liegt der höchste Wert mit $6,1 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ($= 210 \mu\text{mol}/\text{g}$) bei pH 2, um dann bis etwa pH 7,3 gegen Null abzufallen. Die Bindung der zuge-hörigen Natriumgegenionen beträgt bei pH 2 $1,2 \mu\text{mol}/\text{m}^2$, durchläuft mit steigendem pH ein Maximum bei etwa pH 3,7 und folgt von da ab der Kurve, die 50 % der Laurylsulfatsorption entspricht.

Für beide Tenside gilt, daß die Sorption schon im Bereich gleichnamiger La-dung von Oberfläche und organischen Ionen beginnt. Ursache hierfür ist die Grenzflächenaktivität der Tensidionen: Diese reichern sich an der Oberfläche an und können trotz gleichnamiger Aufladung der Reaktionspartner über am Sorbens noch vorhandene reaktionsfähige Gruppen mit entgegengesetztem La-dungssinn dort fixiert werden. Außerdem ist denkbar, daß Bindung nicht nur nach Gl. 4 und 6 an dissoziierten $\equiv \text{Ti-OH}$ -Gruppen stattfindet, sondern auch über direkten Ionenaustausch gemäß Gl. 7 bzw. 8:



Ein solcher Reaktionsmechanismus (Gl. 7) wird auch für die Silanolgruppen am Quarz diskutiert (11).

Die Abhängigkeit der Tensidionensorption vom pH und von der Lage des isoelek-trischen Punktes wurde auch an Quarz und Aluminiumoxid gefunden (35, 38), während von einem Rutilpräparat abweichende Ergebnisse berichtet werden (103; siehe dazu S. 71). Der quantitative Zusammenhang zwischen der Sätti-gungssorption (x_s) und der Wasserstoffionenkonzentration im Reaktionsgleich-gewicht läßt sich durch die Parabelfunktion beschreiben:

$$x_s^2 = k \cdot \Delta \text{pH} + a \quad (\text{Gl. 9})$$

Danach ist das Quadrat der Sättigungssorption (x_s) proportional ΔpH . ΔpH ergibt sich für die einzelnen Sorptionsansätze aus der Differenz zwischen pH-

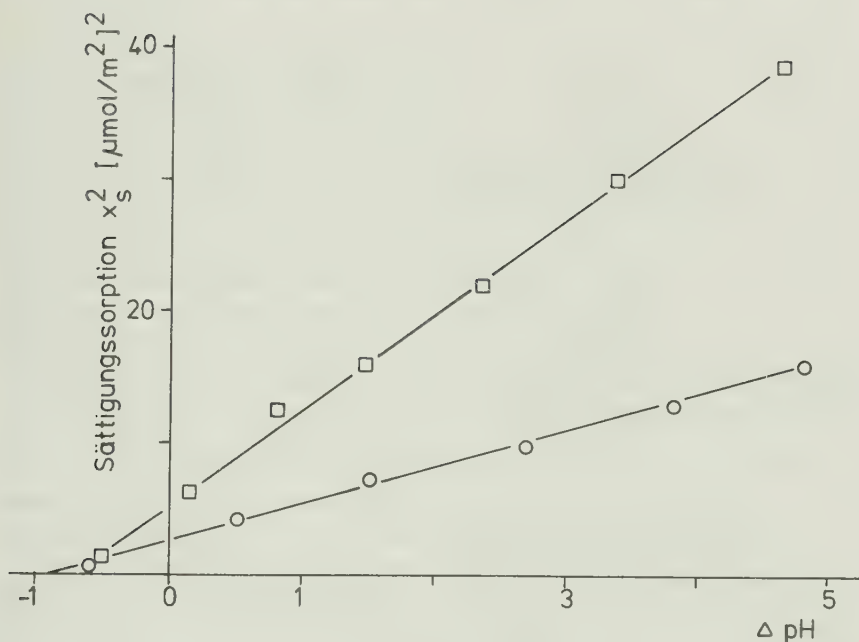


Abb. 8: Beziehung zwischen Sättigungssorption ionogener Tenside und ΔpH (siehe S. 20)

—□— Laurylsulfatanionen
 —○— Tetradecylpyridiniumkationen

Wert im Sorptionsgleichgewicht und dem pH-Wert am isoelektrischen Punkt des P 25. In Abb. 8 ist x_s^2 gegen ΔpH aufgetragen. Die Auftragung der ΔpH -Werte auf der Abszisse ist dabei so gewählt, daß im Bereich entgegengesetzter Ladung zwischen Oberfläche und Tensid die pH-Differenzen positive Werte annehmen.

Aus den unterschiedlichen Steigungen der Geraden geht hervor, daß die Sorption des Aniontensids empfindlicher auf eine Änderung der Wasserstoffionen-

konzentration reagiert. Dafür verantwortliche Einflußgrößen, wie verschiedenes Dissoziationsverhalten der sauren und basischen Hydroxylgruppen auf der Titan-dioxidoberfläche, sterische Verhältnisse bei der Bildung der Sorbate und kolloid-chemische Eigenschaften der Tenside lassen sich nicht eindeutig differenzieren.

Die Bindung der anorganischen Gegenionen entspricht in einem weiten pH-Bereich (3,7 bis 10) annähernd der Hälfte der gebundenen Tensidionen (Abb. 7). Es ist deshalb anzunehmen, daß in dem angegebenen pH-Intervall die Sorptions-schichten nach dem auf Seite 12 diskutierten Mechanismus aufgebaut werden, bei welchem nach primärem Ionenaustausch hydrophobe Bindungskräfte den Einbau weiterer Tensidionen unter Mitnahme ihrer Gegenionen ermöglichen. Unterhalb von pH 3,7 sinkt die Sorption der Natriumionen und weicht damit von dieser Gesetzmäßigkeit ab. Dies wird offensichtlich von der steigenden Wasserstoff-ionenkonzentration verursacht: Die Wasserstoffionen - bei pH 2 entspricht ihre Konzentration etwa der Natriumionenkonzentration - treten in Konkurrenz mit den anorganischen Kationen und werden selbst in zunehmendem Maß als Gegen-ionen in die Sorptionsschicht eingebaut.

Diese Annahme wird dadurch bestätigt, daß auch andere Kationen Natrium als Gegenionen verdrängen können. Bei pH 4 wurde z. B. zu Ansätzen von Natrium-laurylsulfat LiCl in unterschiedlichen Mengen zugegeben. Während sich durch den Salzzusatz die Tensidsorption nicht ändert, verringert sich die Natrium-bindung in dem Maße, wie der Anteil der Natriumionen an der Gesamtalkaliionen-konzentration im Ansatz zurückgeht (Tab. 2).

Konzentration im Ansatz (mmol/l)			Na ⁺ -Anteil *) (%)	sorbierte Menge (µmol/g)		Na ⁺ -Anteil **) (%)
LS ⁻	Na ⁺	Li ⁺		LS ⁻	Na ⁺	
10	10	-	100	162	78	100
10	10	10	50	158	43	55
10	10	20	33	159	25	32

*) Na⁺-Anteil an der Gesamtalkalikonzentration (Na⁺ + Li⁺) im Ansatz
 **) Na⁺-Anteil an der Gegenionensorption

Tab. 2: Einfluß von Lithiumionen auf die Bindung von Natriumlaurylsulfat an TiO₂ P25 (pH 4, mit NaOH eingestellt)

In gleicher Weise ist das Absinken der Chloridsorption oberhalb pH 10 bei Tetradecylpyridiniumchlorid zu erklären. Hier konkurrieren Hydroxidionen mit den anorganischen Anionen um den Einbau in die Sorptionsschichten. Bei pH 11 beträgt die OH-Ionenkonzentration allerdings erst 10 % der Chloridkonzentration, so daß der Effekt in diesem pH-Bereich noch nicht so stark ausgeprägt ist. Prinzipiell ist bei weiterer Verringerung der H^+ -Konzentration eine signifikante Abnahme der Chloridsorption zu erwarten; die experimentelle Überprüfung scheitert jedoch an der Instabilität der Invertseife in stark alkalischer Lösung ($pH > 11$). Die entwickelte Vorstellung über den Rückgang der Gegenionensorption bei extremen pH-Werten fügt sich auch in diejenige über den Aufbau der Sorptionsschichten (siehe S.12).

Die Abhängigkeit des Sorptionsvermögens von der H^+ -Konzentration erklärt auch, daß die Sättigungssorptionswerte von Tetradecylpyridiniumchlorid bei pH 8 (Abb. 3 a) und von Natriumlaurylsulfat bei pH 4 (Abb. 5 a) nicht miteinander vergleichbar sind, wenn man den Platzbedarf in Sorptionsschichten diskutieren will. Hierzu ist eine Betrachtung extremer pH-Verhältnisse notwendig. Aus dem jeweils höchsten Wert in Abb. 7 ergibt sich folgender Platzbedarf:

TDPCl (pH 11,3): $4 \mu\text{mol}/\text{m}^2$, Platzbedarf $41,5 \text{ \AA}^2$ je Molekül
 NaLS (pH 2,0): $6,1 \mu\text{mol}/\text{m}^2$, Platzbedarf $27,2 \text{ \AA}^2$ je Molekül

Diese Werte liegen in der Größenordnung der in der Literatur angegebenen Werte von $35 - 43 \text{ \AA}^2$ bzw. $20 \text{ \AA}^2$ (11, 117; 130), wie sie sich bei monomolekularer Schicht mit vertikaler Anordnung der Moleküle ergeben. Geht man nun davon aus, daß jeweils die Hälfte der sorbierten Moleküle direkt mit der Titandioxidoberfläche in Reaktion getreten ist, so folgt daraus ein Ionenaustauschanteil von $2 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ (TDPCl) bzw. $3,05 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ (NaLS). BOEHM hat bei seinen Untersuchungen der P25-Oberfläche gefunden, daß von den $4,9 \text{ OH-Gruppen pro } 100 \text{ \AA}^2$ je die Hälfte gegen Kationen bzw. Anionen austauschbar ist (16, 43, 58): die Austauschkapazität wurde zu $220 \mu\text{val}/\text{g}$ ermittelt, was bei einer spezifischen Oberfläche von $56 \text{ m}^2/\text{g}$ $3,93 \mu\text{val}/\text{m}^2$ entspricht. Der Platzbedarf je OH-Gruppe beträgt $20,4 \text{ \AA}^2$, je reaktionsfähige OH-Gruppe $40,8 \text{ \AA}^2$ (unter der Berücksichtigung, daß bei gegebenem pH jeweils nur jede zweite OH-Gruppe einem Ionenaustausch zugänglich ist). Der Vergleich dieser und der vorliegenden Experimente macht deutlich, daß mit den gefundenen Sorptionen noch nicht die Grenzen der Austauschkapazität erreicht wurden. Bei Extrapolation der Geraden für die Laurylsulfat-Adsorption in Abb. 8 würde sich

dieser Grenzwert mit $7,86 \mu\text{mol/m}^2$ erst etwa bei pH -1 ergeben.

Neben der Wasserstoffionenkonzentration kann sich auch Elektrolytzusatz entscheidend auf das Sorptionsverhalten auswirken.

bb. Elektrolytzusatz

Salze und Puffergemische üben auf die Sorption von Tensiden eine differenzierende Wirkung aus, die von Art und Konzentration der Elektrolyte abhängt und eine charakteristische Änderung im Kurvenverlauf der Isothermen zur Folge hat.

Variation der Elektrolytkonzentration:

Die Bewertung des Salzeinflusses auf die Sorptionsvorgänge hat davon auszugehen, daß anorganische Ionen in mehrfacher Weise in Vorgänge an der Grenzfläche eingreifen: sie werden selbst in unterschiedlichem Ausmaß von Titan-dioxid gebunden, verändern durch elektrostatische Einflüsse die Eigenschaften der Ionendoppelschicht an der Grenzfläche und wirken sich strukturbrechend oder strukturfördernd auf das Wasser und damit auch auf hydrophobe Bindungskräfte aus, die an amphiphilen Substanzen wirksam werden (114).

Die Chloride von Lithium, Natrium und Kalium steigern in 0,01 n bis 0,05 n Lösungen (pH 7) die Sättigungssorption von Tetradecylpyridiniumchlorid um ca. 10 % (Abb. 9). Neutralsalze fördern bei diesen Konzentrationen die Sorption des Tensids durch eine Komprimierung der Ionendoppelschicht an der Grenzfläche (121). Infolge der damit verbundenen Verringerung der gegenseitigen Abstoßung wird eine dichtere Packung der Invertseife an der Grenzfläche ermöglicht. Ganz ähnliche Verhältnisse liegen bei der Aggregation des Tensids zu Mizellen in der Wasserphase vor (67, 123). Eine Erhöhung der Neutralsalz-Konzentration über 0,05 n erniedrigt die Sorptionswerte, so daß in Gegenwart von 0,1 n KCl 15 % weniger Tensid als in elektrolytfreien Ansätzen gebunden wird (Abb. 9). Die Sorptionsminderung bei hohen Konzentrationen an anorganischen Kationen (in 0,1 n Lösungen liegt ein 20facher Überschuß gegenüber der Invertseife vor) ist auf die Konkurrenz um die Sorptionsstellen am TiO_2 zurückzuführen.

Um eine Konkurrenzreaktion der anorganischen Kationen dürfte es sich auch bei der auffallenden Sorptionserniedrigung in Gegenwart von NH_4Cl und MgCl_2 handeln. Die für beide Kationen nachgewiesene Bindung an die TiO_2 -Oberfläche (58, 115) übertrifft offensichtlich den unspezifisch sorptionssteigernden Effekt

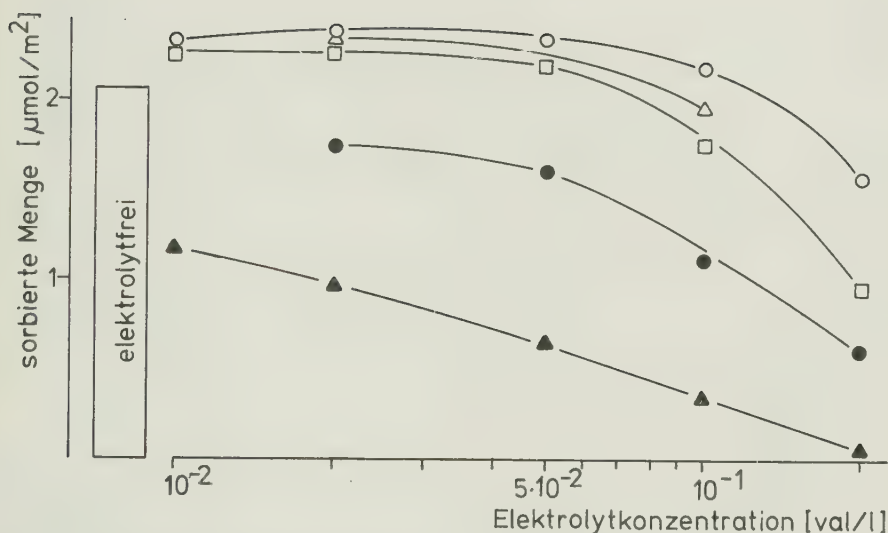


Abb. 9: Sättigungsorption von Tetradecylpyridiniumkationen in Gegenwart verschiedener anorganischer Kationen (pH 7, mit NaOH eingestellt)

—○— NaCl, LiCl —●— NH₄Cl
 —□— KCl —△— NH₄NO₃
 —▲— MgCl₂

der Elektrolyte. Im scheinbaren Widerspruch dazu steht der sorptionssteigernde Effekt von NH_4NO_3 (bei niedrigen Konzentrationen). In diesem Fall wird die Sorptionsminderung durch das NH_4^+ -Ion vom positiven Einfluß des Nitrations auf die Tensidbindung kompensiert, wie aus Abb. 10 hervorgeht. In dieser Abbildung werden verschiedene Natriumsalze in ihrer Wirkung auf die Invertseifensorption verglichen. Nitrationen (in 0,05 bis 0,1 n NaNO_3 -Lösung) führen dabei zu einer um rund 70 % höheren Belegung im Vergleich zu elektrolytfreien Ansätzen. Offenbar erfüllen Nitrationen optimale Bedingungen zur Aggregation und damit sowohl zum Aufbau dicht gepackter Sorptionsschichten an kolloidalen Grenzflächen als auch zur Bildung von Riesenmizellen in der wäßrigen Phase, die durch den Eingriff der Nitrationen in die Wasserstrukturen nach ANACKER entstehen (5).

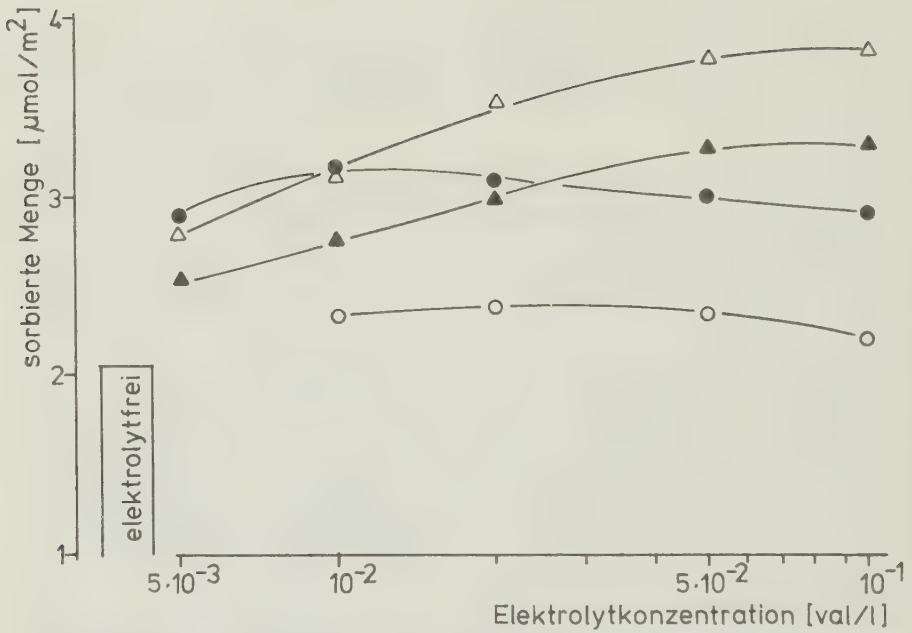


Abb. 10: Sättigungssorption von Tetradecylpyridiniumkationen in Gegenwart verschiedener anorganischer Anionen (pH 7, mit NaOH eingestellt)

○ — NaCl ● — Na₂SO₄
▲ — NaBr △ — NaNO₃

Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen sorptionssteigernder Wirkung der einwertigen Ionen und der von LUCK (83) angegebenen spezifischen Strukturveränderung des Wassers ist zu erkennen, wenn man das Sorptionsverhalten in Gegenwart von Chlorid und Bromid mit einbezieht. Die Ergebnisse von Abb. 9 und 10 sind in einem vergleichenden Überblick bei konstanter Salzkonzentration zusammengefaßt (Abb. 11).

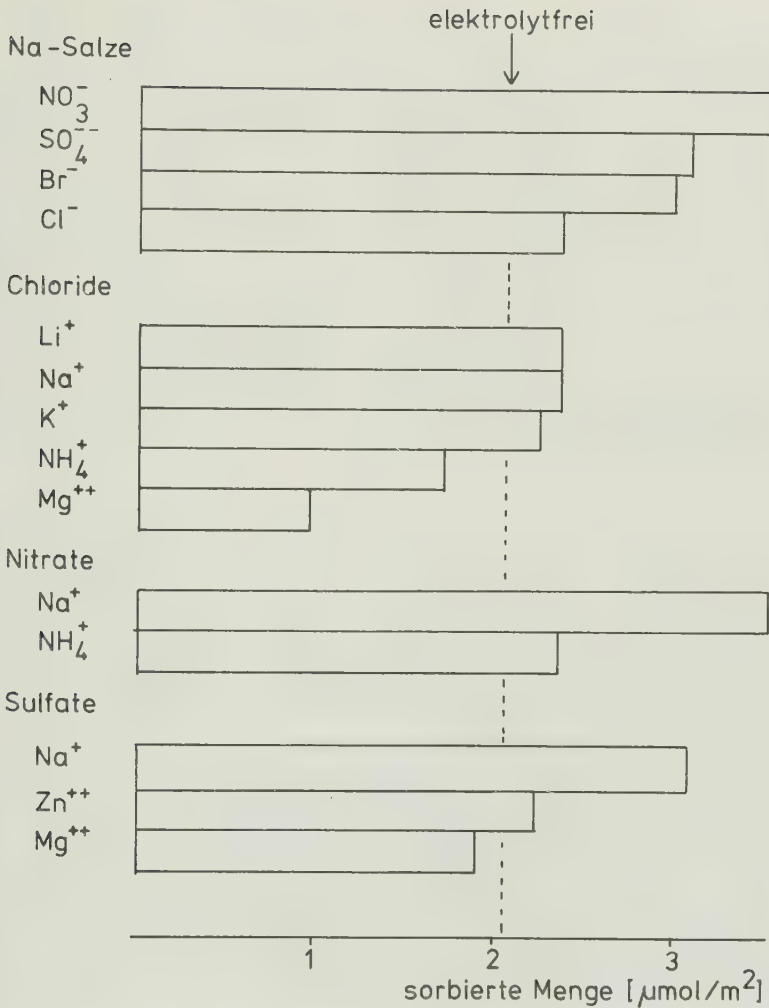


Abb. 11: Sättigungssorption von Tetracyclpyridiniumkationen in Gegenwart verschiedener anorganischer Salze (pH 7, mit NaOH eingestellt)

Konzentrationen im Ansatz:

Tetracyclpyridiniumchlorid $5 \cdot 10^{-3}$ molar

Elektrolyte $20 \cdot 10^{-3}$ normal

Bei der Diskussion über das Ausmaß der Bindung muß berücksichtigt werden, daß Elektrolyte sich in zweifacher Weise auswirken können: Strukturbrechende Ionen schwächen einerseits die hydrophoben Wechselwirkungen der Alkylketten (118) und vermindern die Aggregation; andererseits werden sie aber (soweit sie zum Tensidion entgegengesetzte Ladung tragen) sich den polaren Gruppen der Tenside so stark nähern, daß sie über einen Ladungsausgleich der Mizelloberfläche eine Komprimierung hervorrufen (5), d. h. die Aggregation fördern. Dagegen verstärken strukturerhöhende Zusätze zwar die hydrophoben Kräfte, ihre großen Hydrathüllen beanspruchen aber in der Sorptionsschicht einen entsprechenden Platz und wirken auf diese Weise einer dichteren Packung entgegen (97, 123). Dies bestätigt sich bei den zweiwertigen Sulfationen, die trotz günstiger elektrostatischer Voraussetzungen als stark strukturfördernde Ionen mit ihren großen Hydrathüllen nur eine geringe Packungsdichte der Invertseife in der Sorptionsschicht zulassen.

Die salzabhängigen Sorptionsänderungen bei pH 10,3 sind denen bei pH 7 qualitativ sehr ähnlich (Abb. 10, 12), so daß die dort diskutierten Wechselwirkungen im alkalischen Bereich allgemein gültig sind. Wie die einfachen Salze zeichnen sich auch Puffergemische durch differenzierte Auswirkung auf die Grenzflächenvorgänge aus (Abb. 13). Die Sorption des kationischen Tensids wird durch geringe Mengen Ammoniumpuffer erniedrigt und durch größere ganz unterbunden. Dieser durch eine Konkurrenzreaktion zu erklärenden Erscheinung steht eine außerordentlich starke Sorptionssteigerung durch Phosphatpuffer und in abgeschwächtem Maße durch Carbonatpuffer gegenüber, die erst bei hohen Pufferkonzentrationen in eine Sorptionsverringerung übergeht. Während im Falle der Carbonationen die Verhältnisse ähnlich denen bei Nitrationen sein dürften, liegt bei Phosphationen eine direkte Wechselwirkung dieser Ionen mit der TiO_2 -Oberfläche vor, was zu einer Vermehrung der negativen Ladungen auf der Festkörperoberfläche führt (siehe S. 59). Bei sehr hohen Salzkonzentrationen treten dann allerdings auch die puffereigenen Alkaliionen in Konkurrenz zu den Tensidkationen und verdrängen diese aus dem Sorbat.

Wie das kationische Tensid, so wird auch das anionische Laurylsulfat durch Elektrolyte in seinem Sorptionsverhalten verändert. Abb. 14 zeigt deutlich drei Tendenzen: Sorptionserhöhung durch NH_4Cl , NaCl und NaNO_3 , keine signifikante Änderung durch LiCl und Sorptionserniedrigung durch Na_2SO_4 und

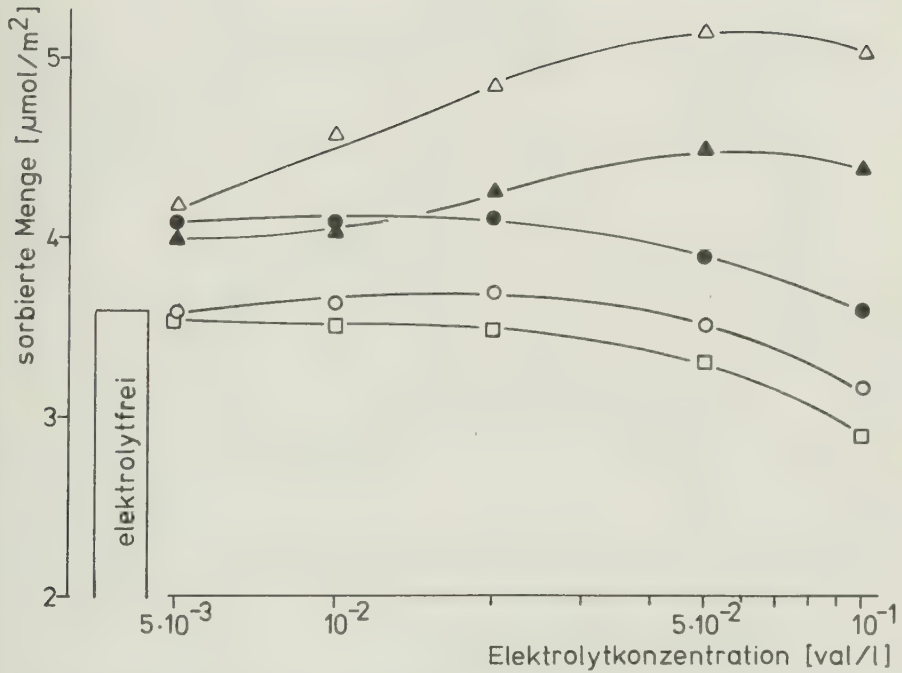


Abb. 12: Sättigungssorption von Tetradecylpyridiniumkationen in Gegenwart verschiedener anorganischer Salze (pH 10,3, mit NaOH eingestellt ^{*)})

□ — LiCl, KCl ● — Na₂SO₄
○ — NaCl △ — NaNO₃
▲ — NaBr

^{*)} Wird der pH-Wert im Falle von LiCl bzw. KCl mit LiOH bzw. KOH eingestellt, so erfahren die Sorptionswerte dadurch keine meßbare Änderung.

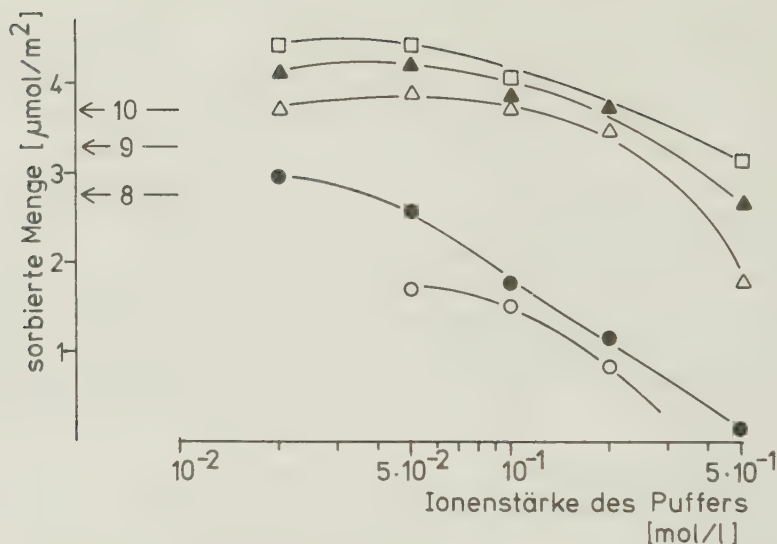


Abb. 13: Sättigungssorption von Tetradecylpyridiniumkationen in Gegenwart verschiedener Puffersubstanzen

- □ — Phosphatpuffer pH 8
- △ — Carbonatpuffer pH 9
- ▲ — Carbonatpuffer pH 10
- ○ — Ammoniumpuffer pH 8
- ● — Ammoniumpuffer pH 10
- ← 10 —

← 9 —

← 8 —

} pufferfrei; pH 10 bzw. 9 bzw. 8
mit NaOH eingestellt

Na-acetat. *) Für SO_4^{2-} bzw. HSO_4^- und Acetat sind starke Wechselwirkungen mit der TiO_2 -Oberfläche nachgewiesen worden (43), welche die zunehmende Verdrängung des Tensids durch steigende Konzentration dieser Ionen wahrscheinlich machen. In Gegenwart von Natriumphosphat findet keine Bindung des Alkylsulfats statt.

*) Die Auswahl an Kationen ist begrenzt, da Laurylsulfat mit K^+ und mehrwertigen Kationen unlösliche Salze bildet.

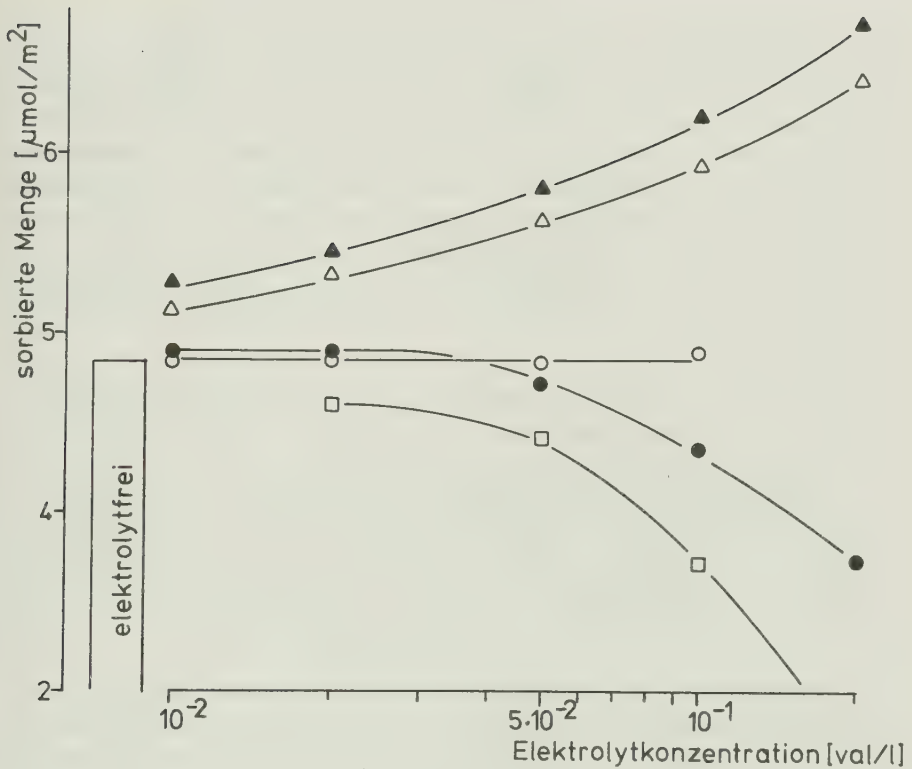


Abb. 14: Einfluß von Elektrolyten auf die Sättigungsorption von Laurylsulfat-anionen (pH 4, mit HCl eingestellt)

- | | | | |
|-----|------------------------------|-----|---------------------------------|
| —▲— | NH ₄ Cl | —○— | LiCl |
| —△— | NaCl, NaNO ₃ | —●— | Na ₂ SO ₄ |
| —□— | Acetatpuffer pH 4 (HCl-frei) | | |
- (Abszisse: Ionenstärke des Puffers)

Da Chlorid- und Nitrationen nur eine schwache Bindung an Titandioxid zeigen (43), tritt bei ihren Salzen eine Konkurrenz um Sorptionsstellen an der Grenzfläche in den Hintergrund. Vielmehr wirken sich hier die Eigenschaften unterschiedlicher Kationen sowohl auf den Aggregationsvorgang des Tensids in der

wäßrigen Lösung als auch an der Titandioxid-Oberfläche aus.

Der sorptionssteigernden Wirkung der Natrium- und vor allem der Ammoniumionen steht eine entsprechende Förderung des Aggregationsvorgangs zu Mizellen in der Wasserphase gegenüber (138). Im Falle der Lithiumionen wird die Mizellbildung nur noch schwach, die Sättigungssorption dagegen nicht mehr nachweisbar verändert. Damit folgt der Einfluß dieser Ionen auf die Mizellbildung und den Aufbau der Sorptionsschicht der lyotropen Reihe und steht im engen Zusammenhang mit dem Hydratationszustand dieser Kationen (97, 121).

Der Elektrolyteinfluß bei der Sorption ionogener Tenside kann wie folgt zusammengefaßt werden:

1. Komprimierung der diffusen Doppelschicht, abhängig von Wertigkeit und Konzentration der Elektrolyte (121).
2. Einfluß von Ionenladung und Ionenradius auf die Wasserstruktur und damit auf die hydrophoben Wechselwirkungen (82, 104, 118).
3. Spezifische Änderung des Aggregationsverhaltens der Tensidmoleküle durch die Gegenionen (77, 97, 138).
4. Konkurrenz um Sorptionsstellen durch Koionen.

Die Versuche zeigen, daß zum einen durch geeignete Auswahl an Ko-Ionen die Sorption von Tensiden zurückgedrängt oder sogar verhindert werden kann; zum anderen ist eine kräftige Steigerung der Tensidsorption durch entsprechende Gegenionen möglich. Diese Steigerung führt an der Grenzfläche zur Verdichtung der Sorptionsschichten über eine Zunahme der hydrophoben Wechselwirkungen. Wie aus dem Beispiel der Tab. 3 hervorgeht, bleibt dabei der Ionenaustauschanteil konstant.

Die Tatsache, daß neben der Wasserstoffionenkonzentration auch Elektrolyte das Ausmaß der Tensidbindung bestimmen, ließ es sinnvoll erscheinen, unter solchen komplexen Milieuverhältnissen die maximale Oberflächenbelegung zu ermitteln. Der Platzbedarf (s. Tab. 11 im Anhang) für das Laurylsulfatanion nähert sich mit $23,6 \text{ \AA}^2$ dabei weiter dem Literaturwert von $20 \text{ \AA}^2$ (130).

Für das Invertseifenkation errechnet sich bei beiden P25-Chargen mit $32,2 \text{ \AA}^2$ ein Wert, der unter dem Literaturwert von $35 - 43 \text{ \AA}^2$ (11) für das Pyridiniumion liegt. Bei der postulierten Doppelschicht an der Grenzfläche findet aber

	Konzentration im Ansatz (mmol/l)			sorbierte Menge ($\mu\text{mol/g}$)		Differenz zu 1)	
	TDP ⁺	Cl ⁻	Br ⁻	TDP ⁺	$\Sigma \text{Cl}^-, \text{Br}^-$	TDP ⁺	$\Sigma \text{Cl}^-, \text{Br}^-$
1) ohne NaBr	5	5	-	68	33	-	-
2) mit NaBr	5	5	16	95	60	27	27
3) mit NaBr	10	10	40	104	70	36	37

Tab. 3: Einfluß von Natriumbromid auf die Bindung von Tetradecylpyridinium-chlorid an TiO_2 P25 (pH 6, 8, eingestellt mit NaOH)

eine Aggregation über die Alkylketten statt, so daß durch deren Querschnittsfläche im Extremfall der Platzbedarf bestimmt wird.

Unter diesen Milieubedingungen (pH 11, 0,05 m NaNO_3) beansprucht das Dodecylpyridiniumion $44,9 \text{ \AA}^2$, während das C_{16} -Homologe nur $27,4 \text{ \AA}^2$ benötigt. Damit wird die Abhängigkeit des Platzbedarfs von der Kettenlänge noch deutlicher, als dies bei pH 8 ohne Elektrolytzusatz der Fall war (siehe dazu Seite 18 und Tab. 12 im Anhang).

Variation der Arzneistoffkonzentration:

Elektrolytzusatz beeinflusst nicht nur die Tensidsorption im Sättigungsgleichgewicht, sondern in charakteristischer Weise auch im niedrigen Konzentrationsbereich der Isothermen. Abb. 15 a demonstriert dies anschaulich: Bei pH 8 nimmt in Gegenwart von Phosphatpuffer die Isotherme einen sehr viel steileren Anstieg und erreicht einen Sättigungswert ($4,15 \mu\text{mol}/\text{m}^2$), der gegenüber der phosphatfreien Isotherme ($2,75 \mu\text{mol}/\text{m}^2$) um 50 % höher liegt. Der steilere Anstieg ist durch die Verschiebung des c_k -Wertes von 3,0 nach 1,1 mmol/l Tensidkonzentration bedingt. Diese Beobachtung trifft für zwei verschiedene P25-Chargen zu (BET-Oberfläche: 34 bzw. $61 \text{ m}^2/\text{g}$), die sich in bezug auf die sorbierte Menge pro m^2 kaum unterscheiden (Abb. 15 a und Tab. 12).

Abb. 15: Sorption und Sedimentation in TiO_2 -Suspensionen in Gegenwart von Tetradecylpyridiniumchlorid (pH 8, mit Phosphatpuffer der Ionenstärke 0,02 eingestellt)

a. Sorptionsisothermen

- ▼ —— TDP-Kationen (P25-Charge RV 5752,
spez. Oberfläche $61 \text{ m}^2/\text{g}$)
- O —— TDP-Kationen (P25-Charge 29230,
spez. Oberfläche $34 \text{ m}^2/\text{g}$)
- TDP-Kationen, phosphatfreie Ansätze
(P25-Charge 29230; pH 8 mit
NaOH eingestellt)

B, C, D, E, F die Buchstaben beziehen sich auf die entsprechenden Sedimentationsansätze (Charge 29230)

b. Sedimentationsverhalten

A = tensidfreier Ansatz

(Kontaktzeit 14 Tage; Sedimentation 2 Stunden nach Dispergieren durch Schütteln)

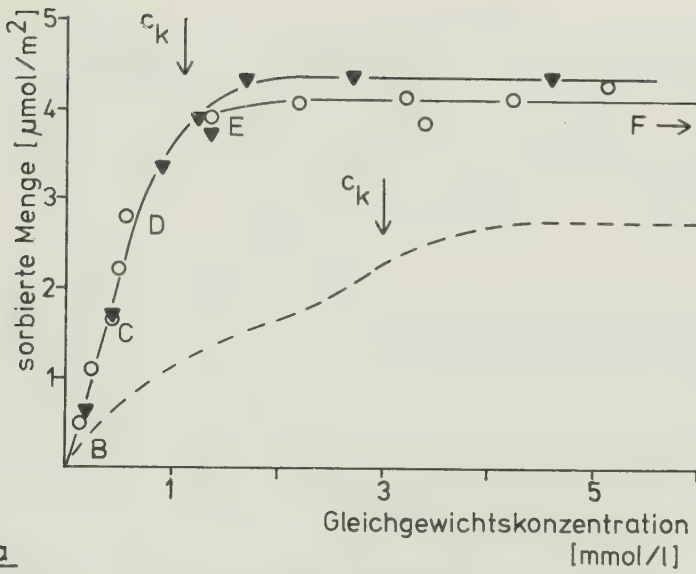


Abb.15a

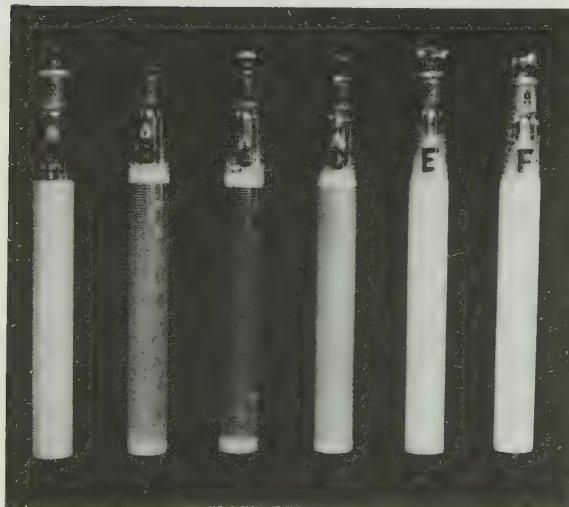


Abb.15b

A B C D E F

Ganz anders wirkt sich dagegen Acetatpuffer auf den Isothermenverlauf von Laurylsulfat aus (Abb. 16 a). Bei geringen Tensidkonzentrationen führt dieser zunächst zu Verminderung, dann zu Vergrößerung der sorbierten Menge. Dabei schneiden sich die Isothermen von acetatfreiem und acetathaltigem Ansatz bei einer Gleichgewichtskonzentration von 1,7 mmol/l. Nach steilem Anstieg wird mit $4,55 \mu\text{mol/m}^2$ (= $155 \mu\text{mol/g}$) ein Sättigungsplateau erreicht, das 5 % unter dem der acetatfreien Isotherme liegt.

Für dieses abweichende Erscheinungsbild sind offenbar zwei Faktoren verantwortlich: zum einen der durch den Elektrolytzusatz auf 2,2 mmol/l verringerte c_k -Wert, zum anderen eine Konkurrenz der Acetat- und Laurylsulfat-Ionen um die Sorptionsstellen. Da die Konzentration an Tensid variabel, die an Acetatpuffer aber konstant gehalten ist, ergibt sich im Anfangsbereich der Isotherme ein Übergewicht der Acetationen: die Laurylsulfatbindung ist behindert und daher erniedrigt. Im Bereich des c_k -Wertes findet über hydrophobe Wechselwirkung Aggregation der Tensidionen und damit Verdichtung der Sorptionschicht statt. Schließlich läßt der Sättigungswert die Schlußfolgerung zu, daß auch bei einem Übergewicht an Laurylsulfat immer noch ein Teil der Grenzfläche mit Acetationen besetzt ist.

Abb. 16: Sorption, Desorption und Sedimentation in TiO_2 -Suspensionen in Gegenwart von Natriumlaurylsulfat (pH 4, mit Acetatpuffer der Ionenstärke 0,02 eingestellt)

a. Sorptions- und Desorptionsisotherme

—— □ —— LS-Sorption
—— ▲ —— LS-Desorption
----- LS-Sorption, acetatfreie Ansätze
(pH 4 mit HCl eingestellt)

2, 3, 4, 5 die Zahlen beziehen sich auf die entsprechenden Sedimentationsansätze

b. Sedimentationsverhalten

1 = tensidfreier Ansatz

(Kontaktzeit 21 Tage; Sedimentation 2 Stunden nach Dispergieren durch Schütteln)

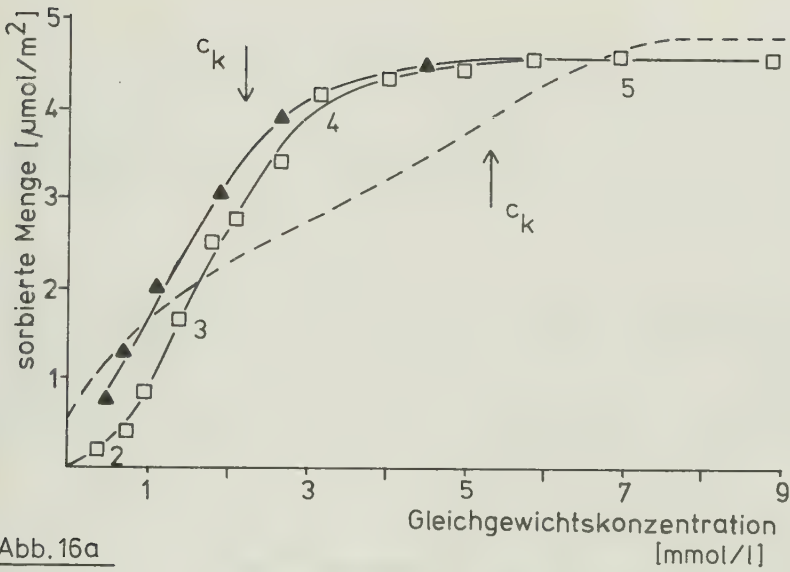


Abb. 16a

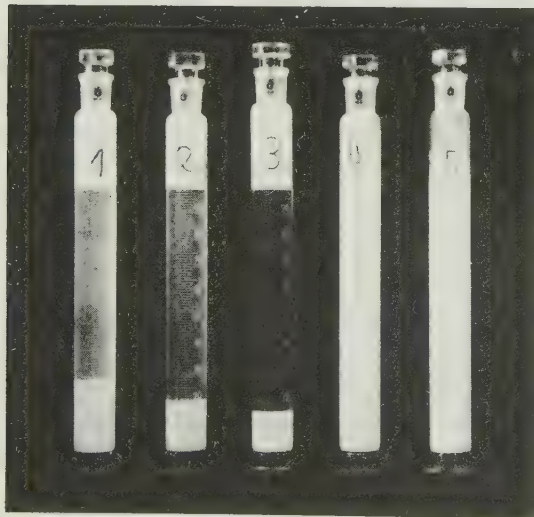


Abb. 16b

1 2 3 4 5

Bei Betrachtung des Sedimentationsverhaltens (Abb. 16 b) fällt auf, daß bereits in dem tensidfreien Ansatz (Gefäß 1) starke Sedimentation eintritt. Dies unterstreicht die nachgewiesene Bindung der Acetationen an die Titandioxidoberfläche. Die entsprechenden Ansätze des in Phosphatpuffer suspendierten Titandioxids zur Untersuchung der Invertseifensorption (Abb. 15 b) zeigen dagegen keinen bemerkenswerten Unterschied im Vergleich zur Suspension ohne Elektrolytzusatz (Abb. 3 b).

Die Sorption der anionischen und kationischen Tenside ist reversibel. Der in bis zu sieben Schritten vorgenommene Austausch des Dispersionsmittels liefert eine Desorptionskurve, die von der Adsorptionsisotherme nur geringfügig abweicht (Abb. 16 a). Nach JAYCOCK et al. (64) kann man aus der Reversibilität der Bindung schließen, daß das Laurylsulfat nicht unmittelbar, sondern über Wasserbrücken an das Metallkation der Oberfläche gebunden ist.

cc. Organische Lösungsmittel

Sorptionen an TiO_2 aus organischen Lösungsmitteln sind in der Literatur zahlreich beschrieben. Die verwendeten Lösungsmittel reichen von den unpolaren geradkettigen und zyklischen Kohlenwasserstoffen über Benzol und Methylbenzole bis zu Alkoholen, Ketonen, Estern und chlorierten Kohlenwasserstoffen. An dieser Stelle soll - nach Adsorptiv geordnet - nur eine kleine Auswahl der Veröffentlichungen genannt werden: organ. Säuren und Alkohole (30, 32, 36, 37, 101, 122), Ester (36, 143), Phenole (44, 85), Amine u. a. Stickstoffbasen (36, 37, 44, 85). Die Bindung ist auf elektrostatische Kräfte, Wasserstoffbrücken oder Wechselwirkung mit π -Elektronen zurückzuführen. Unter geeigneten Bedingungen werden auch die Moleküle des Lösungsmittels gleichzeitig sorbiert.

Tetradecylpyridiniumchlorid wird aus Methanol nicht, aus Isopropanol sehr wenig ($0,1 \mu\text{mol/m}^2$) und aus Chloroform in einer Menge von $1,15 \mu\text{mol/m}^2$ gebunden. Die Sorptionsisothermen aus Chloroform sind für Tensidkation und Chloridgegenion identisch (Abb. 17); sie lassen sich nach LANGMUIR bzw. FREUNDLICH nicht beschreiben. Die Sättigungssorption von $1,15 \mu\text{mol/m}^2$ ($= 39 \mu\text{mol/g}$) kann auf ca. $2 \mu\text{mol/m}^2$ erhöht werden, wenn mit Wasser gesättigtes Chloroform benützt wird. Hierbei ist allerdings in Betracht zu ziehen, daß Wassergehalt im System die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse in Frage stellt. Die Rolle des Wassers bei Sorptionen aus organischen Lösungsmitteln ist bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt (29, 31, 122, 145).

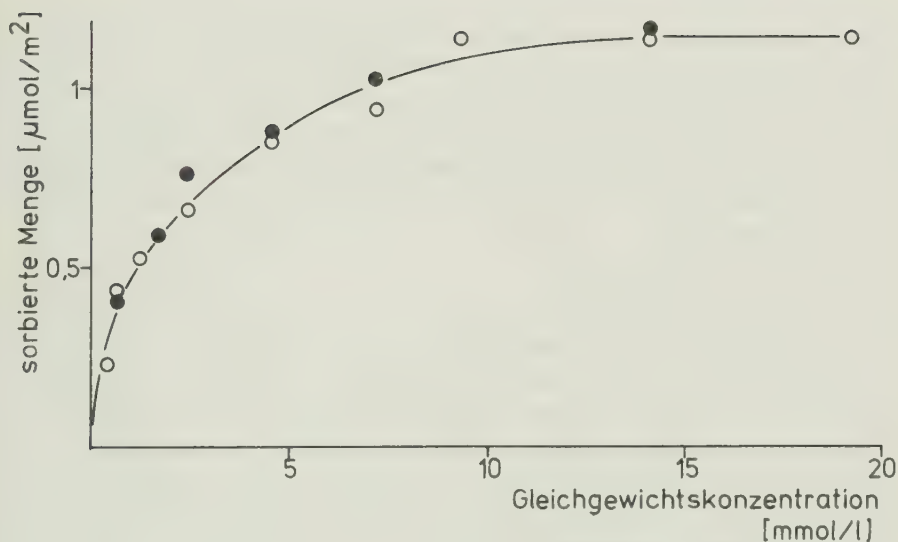


Abb. 17: Sorptionsisotherme für Tetradecylpyridiniumchlorid aus Chloroform (Uvasol^(R), wasserfrei) an Titandioxid P25 (dialysiert und getrocknet)

—○— Tetradecylpyridiniumkationen

—●— Chloridionen

Ebenso scheint die Bindung von Natriumlaurylsulfat aus Methanol vom Wassergehalt abzuhängen: an dialysiertem und getrocknetem P25 wird Laurylsulfat praktisch nicht gebunden, während das nicht getrocknete Handelspräparat (durch Trocknung bei 200° C lassen sich ca. 0,8 % Wasser entfernen) 0,6 $\mu\text{mol/m}^2$ zu binden vermag. Möglicherweise ist auch der HCl-Gehalt des Präparates der Bindung des Aniontensids förderlich.

2. Reaktionen nicht-aggregierender Arzneistoffe mit den Hydroxylgruppen der Titandioxidoberfläche

Für die Mizellbildner hat sich ergeben, daß einerseits die Wasserstoffionenkonzentration dominierend die Reaktionsbereitschaft des Titandioxids bestimmt, daß aber andererseits auch Elektrolyte entscheidend in die Vorgänge an der Grenzfläche eingreifen können. Im folgenden sollen die Gesetzmäßigkeiten untersucht werden, welche das Sorptionsvermögen der amphoteren TiO_2 -Oberfläche für solche kationischen und anionischen Arzneistoffe regeln, die keine Mizellen ausbilden.

a. Basische Hydroxylgruppen

Carbonsäuren vermögen die basischen Hydroxylgruppen zu neutralisieren, und es kommt zu Salzbildung an der Sorbensoberfläche. Für Benzoessäure und Salicylsäure sind in Abb. 18 die Isothermen bei pH 4 dargestellt. Aus niedrigen Konzentrationen wird Salicylsäure praktisch quantitativ sorbiert und erreicht schon bei einer Gleichgewichtskonzentration von 4 mmol/l den Sättigungswert von $1,6 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ (= $54 \mu\text{mol}/\text{g}$). Im Vergleich dazu läßt die Kurve für die Benzoessäure im unteren Konzentrationsbereich eine geringere, im Bereich über 9 mmol/l jedoch eine höhere Bindung erkennen. Ein Maximum der Sorption mit etwa $2 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ wird erst bei Annäherung an die Löslichkeitsgrenze erreicht.

Acetatpuffer reduziert das Ausmaß der Sorption, und zwar im unteren Ast der Isothermen mehr als im oberen Bereich. Im Falle von Benzoessäure wirkt sich dieser Einfluß stärker aus als bei Salicylsäure. Acetationen können demnach das Benzoation leichter aus dem Sorbat verdrängen als das Salicylation. Man kann daraus Rückschlüsse auf die Stärke der Bindung ziehen. Die Salicylsäureisotherme läßt sich dem Typ der H-Kurven ("high affinity") (49) zuordnen und nach der LANGMUIR-Gleichung linearisieren (Abb. 33). Das spricht für eine spezifische Wechselwirkung mit der Sorbensoberfläche. Bekanntlich bildet Salicylsäure mit Metallionen, wie z. B. Eisen(III), stabile Innerkomplexe von charakteristischer Farbe. Einen derartigen Komplex geht die Salicylsäure vermutlich auch an der Titandioxidoberfläche ein und füllt mit einem freien Elektronenpaar die Koordinationslücke am Titanatom. Auf eine solche Verschiebung von π -Elektronen deutet die schwache Gelbfärbung des Sorbats hin.

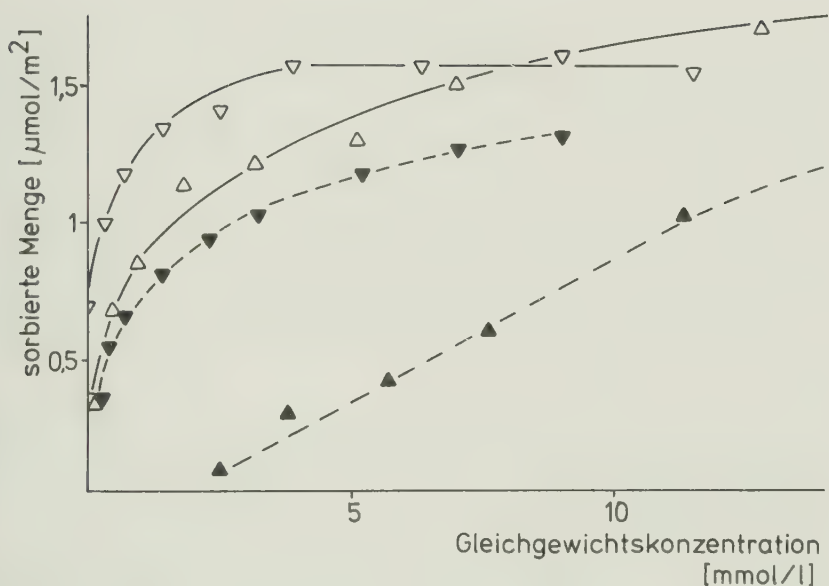


Abb. 18: Sorptionsisothermen anionischer Arzneistoffe an TiO_2 P25 (pH 4)

- ▽ — Salicylsäure (pH mit NaOH eingestellt)
- ▼ — Salicylsäure (pH mit Acetatpuffer der Ionenstärke 0,02 eingestellt)
- △ — Benzoessäure (pH mit NaOH eingestellt)
- ▲ — Benzoessäure (pH mit Acetatpuffer der Ionenstärke 0,02 eingestellt)

Es ist anzunehmen, daß diese Komplexbereitschaft eine starre Anordnung der Salicylationen auf der Sorbensoberfläche bedingt und dadurch weitere Wechselwirkungen zwischen noch reaktionsfähigen OH-Gruppen und Salicylsäuremolekülen sterisch behindert. Demgegenüber wäre Benzoessäure im sorbierten Zustand beweglicher, so daß die gebotenen Sorptionsstellen quantitativ belegt werden könnten. Bei dieser Betrachtungsweise spielt ein möglicher Einfluß des unterschiedlichen Dissoziationsgrades der beiden Säuren eine untergeordnete Rolle.

nete Rolle (Abb. 18).

Dagegen müssen die Dissoziationsverhältnisse bei der Diskussion der pH-Profile beachtet werden. Abb. 19 zeigt die Abhängigkeit der Sorption von der Wasserstoffionenkonzentration bei gleicher Arzneistoffvorlage im Ansatz (10 mmol/l). Die Kurvenbilder erscheinen auf den ersten Blick recht ähnlich, unterscheiden sich aber in zwei Punkten doch sehr wesentlich voneinander. Beginnend im neutralen Gebiet sieht man, daß Benzoesäure bis pH 6,4 und damit nur unterhalb des isoelektrischen Punktes von TiO_2 P25 (= 6,5) gebunden wird, die Sorption der Salicylsäure (bis pH 7,5) jedoch darüber hinausgeht. Mit steigender H^+ -Konzentration nimmt die Sorption von beiden Säuren erwartungsgemäß zu, wobei der lineare Verlauf bei der Salicylsäure auffällt. Bei pH 3 (Benzoesäure) bzw. 2,5 (Salicylsäure) erfährt dieser Anstieg ein jähes Ende: die Sorptionen sinken rasch ab.

Der Rückgang der Bindung steht offenbar in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Dissoziationsgrad, wie die Parallelität der Sorptions- und Dissoziationskurve im Falle der Salicylsäure erkennen läßt; Wechselwirkungen im pH-Gebiet unter 1 sind zwar experimentell nicht mehr exakt verfolgbar, die Extrapolation der Kurven erlaubt aber den Schluß, daß eine Bindung nicht mehr stattfindet, wenn der Anteil des Säureanions im Dissoziationsgleichgewicht weniger als 0,01 % beträgt. Das bedeutet einerseits, daß die ungeladene Säure nicht sorbiert wird, andererseits, daß bereits sehr geringe Mengen von Säureanionen an die Sorbensoberfläche diffundieren und so bei dem gestörten Dissoziationsgleichgewicht eine Neueinstellung hervorrufen. Aufgrund dieses "Nachdissoziierens" werden über das Dissoziationsgleichgewicht hinaus noch Ionen gebunden. *)

*) Z. B. liegt bei pH 2,2 rund 1 % der Benzoesäure als Anion vor. Bei einer Arzneistoffkonzentration von 10 mmol/l und 2 % TiO_2 im Ansatz heißt das: Von den pro 1 g TiO_2 angebotenen 500 μmol sind 5 μmol dissoziiert. Tatsächlich werden aber 45 μmol gebunden.

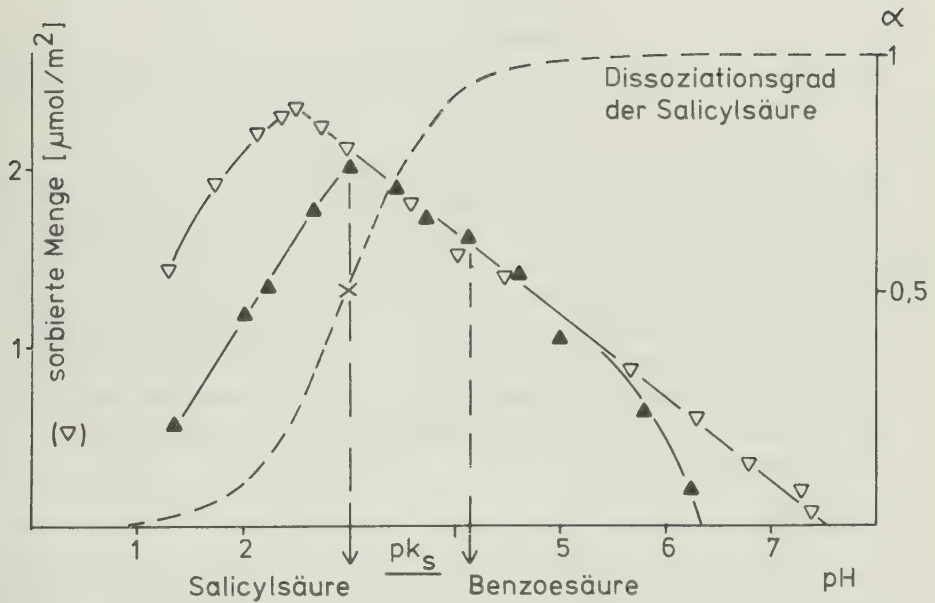
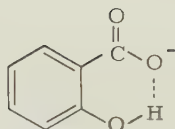


Abb. 19: Sorption anionischer Arzneistoffe an TiO_2 P25 in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration (pH mit HCl bzw. NaOH eingestellt)

—▲— Benzoessäure } Konzentration im Ansatz:
 —▽— Salicylsäure } 10 mmol/l

Die pK_s -Werte für Salicylsäure (3,0) und Benzoessäure (4,15) unterscheiden sich um 1,15, die Knickpunkte in den pH-Profilen aber nur um 0,5 pH-Einheiten. Das bedeutet, daß bei gleichem Dissoziationsgrad, also gleicher Konzentration an angebotenen Anionen, das Benzoat-Ion in größerem Ausmaß gebunden wird als das Salicylat-Ion. Die geringere Bindung der Salicylsäure könnte durch die Konstitution ihres Anions bedingt sein, das sich mit einer intramolekularen Wasserstoffbrücke stabilisiert (25):



Dies führt zu einer Delokalisation der negativen Ladung und damit zu einer verringerten elektrostatischen Wechselwirkung mit dem Sorbens.

Die Sorption dieser Säuren an TiO_2 steht im Widerspruch zu Arbeiten von HORN (60), bei welchen keine Bindung von Benzoesäure gefunden worden ist. Da unsere Untersuchungen gezeigt haben, in welchem Ausmaß Elektrolyte das Sorptionsverhalten verändern können, liegt der Verdacht nahe, daß ein elektrolythaltiges Handelspräparat verwendet worden ist. Je nach Herstellungsverfahren des Pigments können an der Oberfläche u. U. größere Mengen an Sulfat- oder Phosphationen haften (vgl. Tab. 1). Orientierende Versuche in dieser Richtung ergeben: Sulfationen verdrängen Benzoationen entsprechend den Molverhältnissen (pH 3 - 4), Phosphationen in äquimolarer Menge verhindern eine Benzoesäuresorption (pH 5).

b. Saure Hydroxylgruppen

Saure Hydroxylgruppen reagieren mit Basen bzw. Basekationen. Aus der Fülle basischer Arzneistoffe wurden Codein und Phenyläthylamin ausgewählt, letzteres als Muttersubstanz einer großen Zahl pharmazeutisch gebräuchlicher Verbindungen.

Die Sorption dieser beiden Stoffe in Abhängigkeit vom pH ist in Abb. 20 dargestellt. Erwartungsgemäß setzt die Bindung oberhalb des isoelektrischen Punktes von TiO_2 zwischen pH 6,5 und 7 ein. Aus Lösungen der Codeinbase wird mit $0,3 \mu\text{mol/m}^2$ ein Maximum bei pH 8,5 bis 9 erreicht, danach fällt die Kurve in einem etwa spiegelbildsymmetrischen Verlauf wieder ab. Bei Phenyläthylamin beträgt die höchste Sorption $0,75 \mu\text{mol/m}^2$ bei pH 10. Am nächsten Meßpunkt bei pH 10,2 ist erstaunlicherweise keine Bindung mehr feststellbar. Die Lage dieses Maximums in der Nähe des pK_s -Wertes entspricht zwar Literaturbefunden (106), der Abbruch der Kurve läßt sich aber mit dem Dissoziationsverhalten nicht in Einklang bringen. Vielmehr ist eine Verdrängung der Phenyläthylaminkationen durch Natriumionen anzunehmen: Während die Alkalität des Phenyläthylamins bis zur Einstellung eines pH-Wertes von 10,0 ausreicht, muß zur Erzielung eines pH von 10,2 Natronlauge zugesetzt werden.

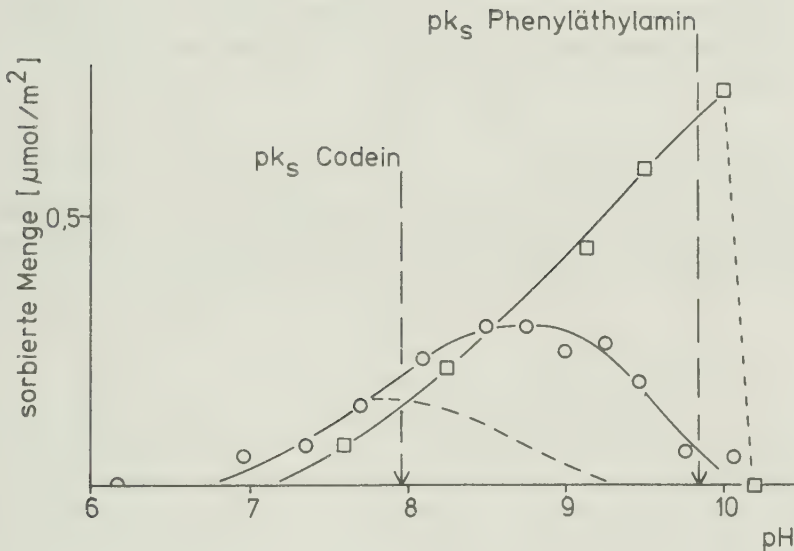


Abb. 20: Sättigungssorption kationischer Arzneistoffe an P25 in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration (pH mit HCl bzw. NaOH eingestellt)

- □ — Phenyläthylamin
- ○ — Codein (aus Lösungen der Base)
- Codein (aus Lösungen des Hydrochlorids)

Der Ansatz enthält also bei pH 10 nur Kationen des Phenyläthylamins, dagegen überwiegen bei pH 10,2 die Natriumionen. *) Dies könnte zur völligen Verdrängung von Phenyläthylamin führen.

*) Bilanz der Kationen bei pH 10,2 im Ansatz:
 Natriumionen: 4,0 mval/l
 Phenyläthylaminionen: 3,0 mval/l (entspr. pK_s 9,83)

Ähnliche Konkurrenzreaktionen treffen auch für das Codein zu: Lösungen der Codeinbase reagieren allerdings weniger basisch als diejenigen des Phenyl-äthylamins; daher sind zur Einstellung alkalischer pH-Werte ansteigende Mengen von NaOH bereits von pH 9 ab notwendig. Die Konkurrenzreaktion setzt viel früher ein, wobei wegen der zunächst sehr geringen Na^+ -Konzentration die Sorption des Codeinkations überwiegt.

Der Einfluß der Natriumionen auf die Bindung von Codein kommt sehr deutlich zum Ausdruck, wenn sich im Ansatz anstelle der Codeinbase ein Codeinsalz (Hydrochlorid) befindet, dessen Lösung sauer reagiert. Die zur Einstellung der pH-Werte notwendige Konzentration an NaOH ist höher, so daß der konkurrierende Einfluß der Natriumionen sich viel stärker auswirkt.

3. Einfluß mehrwertiger anorganischer Ionen

Die beschriebenen Sorptionseigenschaften des Titandioxids bezüglich pH-Abhängigkeit ändern sich entscheidend in Anwesenheit von Sulfat- oder Phosphationen. Den nachfolgenden Untersuchungen kommt besondere Bedeutung zu, da in der Verwendung der Handelsprodukte zwischen sulfat- bzw. phosphathaltigen und reinen Präparaten nicht unterschieden wird.

a. Sulfationen

Tetradecylpyridiniumkationen werden oberhalb pH 5,5 mit wachsendem pH in steigendem Maß gebunden (Abb. 7), was in Übereinstimmung mit dem Oberflächenpotential des TiO_2 steht. Zusatz von Sulfationen führt dabei zu Sorptionserhöhung (pH 7: Abb. 9; pH 10,3: Abb. 12).

Die pH-Abhängigkeit der Sättigungssorption der Invertseife in Gegenwart einer äquimolaren Menge an Sulfat ^{*)} ist in Abb. 21 dargestellt.

Ausgehend vom alkalischen Milieu sinkt die Sättigungssorption mit steigender Wasserstoffionenkonzentration zunächst ähnlich wie in sulfatfreien Ansätzen ab, erreicht aber bei etwa pH 6 nur ein Minimum, um dann im Gegensatz zu den sulfatfreien Ansätzen mit zunehmender Wasserstoffionenkonzentration linear anzusteigen. Dabei wird ein Sättigungssorptionswert von $3,25 \mu\text{mol/m}^2$ bei pH 2,5 erreicht. Sulfationen wandeln demnach Titandioxid zu einem Sorbens um, das auch im sauren Milieu kationische Invertseifen in erheblichem Umfang zu binden vermag.

Die Diskussion dieses anomalen Sorptionseffektes der Titandioxidoberfläche muß vor allem das spezifische Sorptionsverhalten der Reaktionspartner, d. h. der Tensidkationen und ihrer anorganischen Gegenionen berücksichtigen. Das Ausmaß der Wechselwirkungen zwischen TiO_2 und den einzelnen Komponenten geht dabei aus dem Verlauf von Sorptionsisothermen hervor (Abb. 22), die bei einer konstanten Wasserstoffionenkonzentration erstellt wurden. (pH 4 wurde gewählt, da aufgrund des Dissoziationsgleichgewichts der Schwefelsäure (119) vorwiegend Sulfationen im System vorhanden sind. Darüber hinaus werden bei diesem pH-Wert die ursprünglich im Tensidsalz vorhandenen Chloridgegenionen nicht in die Sorbatschichten eingebaut.)

^{*)} Die Ansätze enthalten eine konstante Sulfatmenge (10 mmol/l), die in dem angeführten Bereich bis pH 2,5 zu einer Sättigung der Oberfläche mit Sulfationen ausreicht.

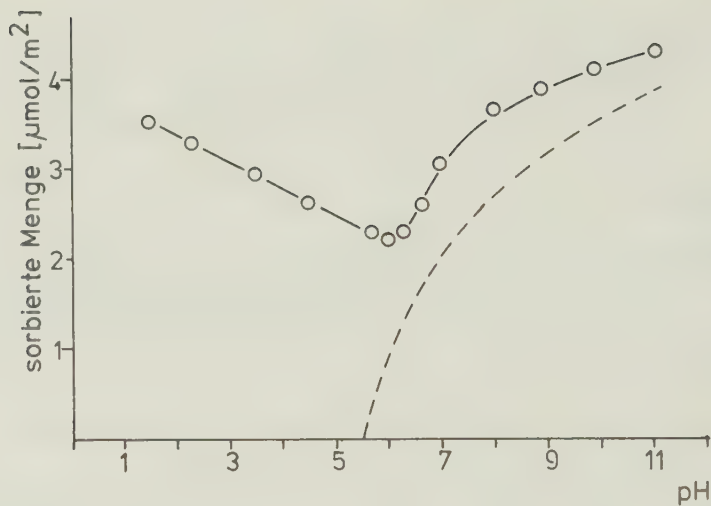


Abb. 21: Sättigungssorption von Tetracyclpyridiniumkationen an TiO_2 P25 in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration

—○— in Gegenwart von Sulfationen (10 mmol/l)
(pH mit H_2SO_4 und NaOH eingestellt)

----- in sulfatfreien Ansätzen
(pH mit HCl bzw. NaOH eingestellt)

Die schon von BOEHM (43) nachgewiesene intensive Bindung des Sulfats an die Titandioxidoberfläche drückt sich in einem steilen Anstieg der Sorptionsisotherme der Sulfationen in tensidfreien Ansätzen aus. Mit $1,0 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ wird bei pH 4 der Sättigungswert erreicht (Abb. 22).

Als Mechanismus für diese Reaktion ist auf Grund der Ladungsverteilung auf der Titandioxidoberfläche ein äquimolarer Ionenaustausch anzunehmen, wie er bei mehrwertigen Ionen auch an anderen ionogenen Grenzflächen nachgewiesen wurde (6, 17, 140):



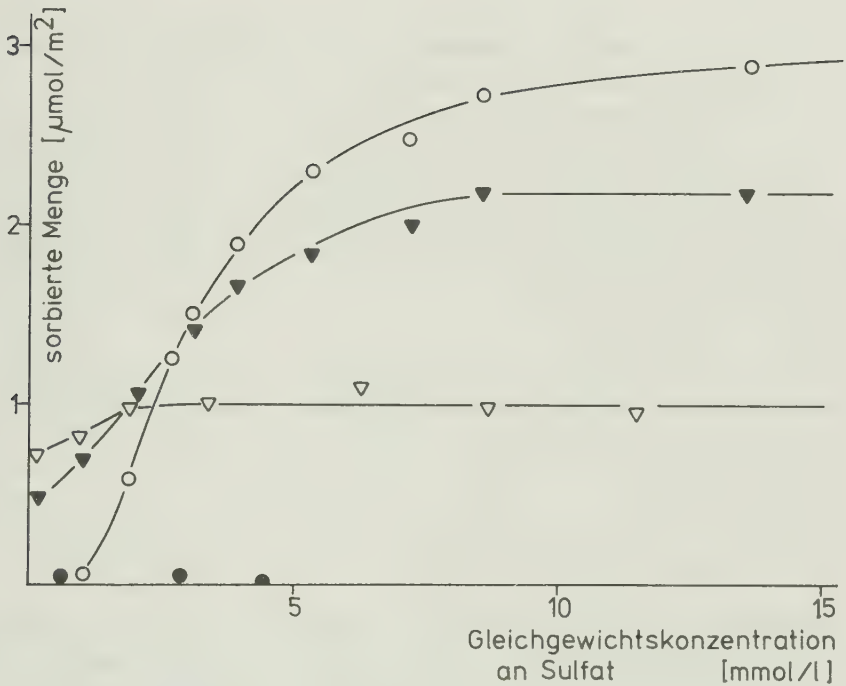


Abb. 22: Einfluß einer konstanten Menge (10 mmol/l) von Tetradecylpyridinium-chlorid auf die Sorption von Sulfationen an TiO_2 P25 (pH 4, mit H_2SO_4 und NaOH eingestellt)

- ▽ — Isotherme der Sulfationen in tensidfreien Ansätzen
- ▼ — Isotherme der Sulfationen in Gegenwart von TDPCl
- Chloridionensorption
- ○ — Sorption der TDP-Kationen *)

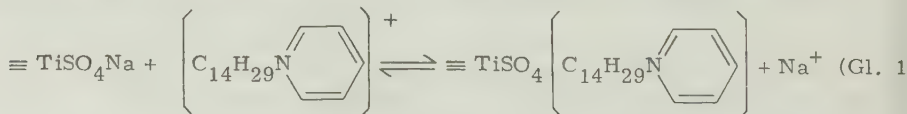
*) Jeder Sorptionswert des in konstanter Menge zugesetzten TDPCl ist bei dieser Darstellung der Gleichgewichtskonzentration des Sulfats im selben Ansatz zugeordnet.

Jedes Sulfation bringt dabei zum Ladungsausgleich noch ein Gegenion, z. B. Na^+ , in die Sorptionsschicht ein (Abb. 23 a).

In Gegenwart einer konstanten Menge Tetradecylpyridiniumchlorid von 10 mmol/l ausreichend zur Ausbildung gesättigter Sorptionsschichten der Invertseife bei diesen Milieubedingungen - zeigt der Verlauf der Sulfatisotherme (Abb. 22), daß bei niedriger Restkonzentration ($< 1 \text{ mmol/l}$) weniger Sulfat mit dem Titandioxid reagiert. Oberhalb 1 mmol/l wachsen die Sorptionswerte jedoch weiter an und erreichen im Sättigungsbereich der Isotherme mehr als das Doppelte gegenüber tensidfreien Ansätzen. Die zunächst geringere Bindung des Sulfats in Gegenwart von Tetradecylpyridiniumchlorid könnte dabei mit der Aggregierung der Invertseife und teilweiser Bindung von Sulfationen an Mizellen in der flüssigen Phase erklärt werden.

Aus Abb. 22 geht ferner hervor, daß die Bindung der Invertseife erst dann einsetzt, wenn bei einer Gleichgewichtskonzentration von 1,1 mmol/l Sulfat die Oberfläche des Titandioxids nahezu die gleiche Menge an Sulfatanionen wie bei Sättigung in tensidfreien Ansätzen sorbiert. Voraussetzung für den Einbau der Invertseifenkationen in die Sorptionsschichten am Titandioxid scheint daher eine Kompensation der gleichnamigen positiven Ladungen an der Festkörperoberfläche durch sorbierte Sulfationen zu sein.

Der steil ansteigende Kurvenverlauf der Tensidionenbindung sowie die Sättigungswerte für Sulfat und Tensid lassen auf einen ähnlichen Aufbau der Sorptionsschichten schließen, wie er im neutralen bis alkalischen Milieu für die Tensidkationen bei der Bindung an das Titandioxid nachgewiesen wurde (Abb. 4). Für die Wechselwirkung der Invertseifenkationen mit der durch Sulfat modifizierten Oberfläche des Titandioxids wäre also im ersten Schritt eine Ionenaustauschreaktion zu diskutieren, bei der Tensidkationen die Natriumionen aus der elektrischen Doppelschicht am Titandioxid verdrängen (siehe auch Abb. 23 b):



Über den Ionenaustausch hinaus erfolgt der weitere Einbau von Invertseife in das Sorbat über hydrophobe Wechselwirkungen an die bereits durch Ionenaustausch gebundenen Tensidkationen, welche mit ihren Kohlenwasserstoffketten zur Wasserphase hin orientiert sind. Neu hinzukommende Tensidkationen brin-

gen äquivalente Mengen an Sulfationen zum Ladungsausgleich in die Sorptions-
schicht mit ein (Abb. 23 b).

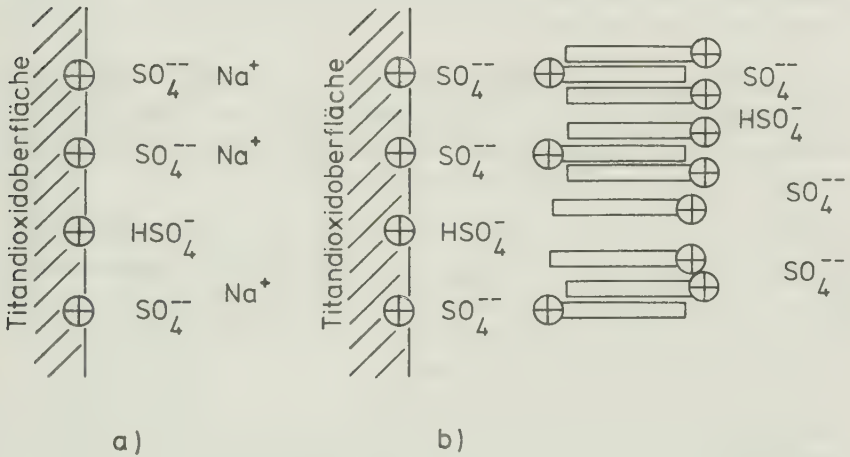


Abb. 23: Schematische Darstellung der Sorptionsschichten an der Titandioxid-
oberfläche



a) Sorption von Sulfat- bzw. Hydrogensulfationen

b) Sorption von Tetradecylpyridiniumionen in Gegenwart von Sulfat
(Gleichgewichtskonzentration des Tensids $> c_k$)

Dabei übertrifft die Sättigungssorption der Tensidkationen das Doppelte des Ionenaustauschanteils an der Bindung. Entsprechendes gilt auch für die Sulfationen. *) Offenbar dient ein über Ionenaustausch gebundenes Tensidkation mit seinem hydrophoben Kohlenwasserstoffrest als "Sorptionsskeim" für die Anlagerung weiterer Tensidkationen, die schließlich zur Ausbildung zweidimensiona-

*) Bei dieser Betrachtung ist berücksichtigt, daß als Gegenionen zum Tensid im diffusen Teil der Ionendoppelschicht zweiwertige Sulfationen und, abhängig vom Dissoziationsgleichgewicht, Hydrogensulfationen vorliegen können.

ler Aggregate führen, wie sie auch an anderen Grenzflächen gefunden wurden (46, 114, 142). Die leichte Zunahme der Invertseifenbindung bei konstanter Sulfatsorption hängt wahrscheinlich von der steigenden Neutralelektrolytmenge (Natriumsulfat) ab, die sich auf die hydrophoben Bindungen und damit auf die Anlagerung von Invertseife über Beeinflussung der Wasserstruktur bemerkbar machen kann (Abb. 22, 23).

Eine Steigerung der Austauschreaktion nach Gl. 10 in Gegenwart des Tensids und damit eine Vermehrung der zum Austausch mit Tensidkationen befähigten Sulfationen ist nicht wahrscheinlich, da die Konzentration der potentialbestimmenden Wasserstoffionen konstant gehalten wird.

Das skizzierte Bild (Abb. 23 b) vom Aufbau der gemischten Sorptionsschichten aus Sulfat und Tensidionen bestätigt sich auch bei anderen Ansatzverhältnissen (Abb. 24). Die Isothermen sind nun in Gegenwart einer konstanten Menge von Sulfationen (10 mmol/l, ausreichend für den Sättigungswert) und veränderlichen Invertseifenkonzentrationen erstellt.

Parallel zu der erst im Bereich der kritischen Mizellbildungskonzentration (c_k) einsetzenden Invertseifensorption wird mehr Sulfat eingebaut. Im Sättigungsbereich der Isotherme finden sich schließlich $2,8 \mu\text{mol/m}^2$ Tensidkationen und $2,25 \mu\text{mol/m}^2$ Sulfat in den Sorbaten. Ein Einschluß der ursprünglich vorhandenen Chloridgegenionen des Tensids in das Sorbat ist dagegen im gesamten Konzentrationsbereich an Tensid experimentell nicht nachzuweisen.

Der anomale Verlauf der Invertseifensorption kann nun im sauren pH-Bereich von 2 bis 6 unter Zugrundelegung dieser Bindungsmechanismen diskutiert werden.

Das experimentell in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration bestimmte Sorptionsverhalten der Invertseife wird dabei Werten gegenübergestellt, bei deren Berechnung ein konstantes Verhältnis zwischen Tensidkationen und Sulfat- sowie Chlorid-Gegenionen in den Sorbaten vorausgesetzt wurde.

Im stark sauren Bereich entspricht die Zusammensetzung der Sorbate annähernd dem Aufbau von Sorptionsschichten, wie er im alkalischen Milieu in sulfatfreien Ansätzen vorliegt. Für pH 2,5 ergeben sich dabei folgende Verhältnis-



Abb. 24: Einfluß einer konstanten Menge (10 mmol/l) Sulfat auf die Sorption von Tetradecylpyridiniumkationen an TiO_2 P25 (pH 4; mit H_2SO_4 und NaOH eingestellt)

- Isotherme der TDP-Kationen
- Chloridionensorption
- ▼— Sulfationensorption *)

*) Jeder Sorptionswert des in konstanter Menge zugesetzten Sulfats ist bei dieser Darstellung der Gleichgewichtskonzentration der TDP-Kationen im selben Ansatz zugeordnet.

se (Tab. 4): Im Sorbat befinden sich $3,25 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ Tensidkationen und $2,7 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ Sulfationen. Entsprechend dem pH-abhängigen Verlauf der Sulfatsorption in tensidfreien Ansätzen (Abb. 25, Kurve D) ist davon maximal $1,5 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ Sulfat über äquimolaren Ionenaustausch primär an das Titandioxid sorbiert. Geht man davon aus, daß dem Angebot an primär sorbiertem Sulfat entsprechend Tensidkationen über Ionenaustausch gebunden werden, so würden pro m^2 Sorbat von der insgesamt vorhandenen Menge Tetradecylpyridiniumchlorid $1,5 \mu\text{mol}$ über Ionenaustausch, der Rest von $1,75 \mu\text{mol}$ über hydrophobe Wechselwirkung unter Mitnahme der entsprechenden Gegenionen reagiert haben. Diesem Rest steht eine Menge von $1,2 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ Sulfationen zum Ladungsausgleich gegenüber, welche sich aus der Differenz zwischen Gesamt-sorption der Sulfationen und dem äquimolaren Ionenaustauschanteil ergibt.

Unter Berücksichtigung des Dissoziationsgleichgewichts der Schwefelsäure bei pH 2,5 entsprechen die $1,2 \mu\text{mol}$ zusammen $2,15 \mu\text{val}$ Sulfat- und Hydrogensulfationen. Damit wird der nicht über Ionenaustausch gebundene Anteil der Tensidkationen ($1,75 \mu\text{val} = 1,75 \mu\text{mol}$) um $0,4 \mu\text{val}$ übertroffen.

Ein solcher Überschuß kann folgende Ursachen haben: Ein Teil des primär gebundenen Sulfats liegt infolge des Dissoziationsgleichgewichts der Schwefelsäure als Hydrogensulfat an der Titandioxid-Oberfläche vor und neigt daher weniger zum Kationenaustausch mit der Invertseife, oder es können die zweiwertigen Sulfationen unter Brückenbildung mit den Oberflächen benachbarter Titandioxidteilchen reagieren, wie es für mehrwertige Ionen allgemein an TiO_2 und anderen oxidischen Oberflächen diskutiert wird (40, 140, 146). Für die Sorptionsbilanz bedeuten beide Reaktionen, daß sich das Verhältnis zwischen Ionenaustauschanteil und Ionenpaarbindung des Tensids zugunsten der Ionenpaarbindung im festgestellten Umfang verschieben kann.

Sorbiert	Menge	
	$\mu\text{mol/m}^2$	$\mu\text{val/m}^2$
1. Sulfationen insgesamt	2,70	
2. Sulfationen in tensidfreiem Ansatz bei pH 2,5	1,50	
3. Sulfat als Gegenionen (1. - 2.)	1,20	2,15 *)
4. Tensidionen insgesamt	3,25	
5. Tensid-Ionenaustausch (entsprechend primär sorbiertem Sulfat)	1,50	
6. Tensidkationen, über hydrophobe Wechselwirkung eingelagert (4. - 5.)	1,75	1,75
Überschuß an Sulfationen		0,40 *)
*) Dissoziationsgrad der Schwefelsäure bei pH 2,5: $\alpha = 0,8$ ($\text{pK}_{\text{S}_2} = 1,92$)		

Tab. 4: Zusammensetzung der Sorbate aus TiO_2 P25 und Tetradecylpyridiniumchlorid in Gegenwart von Sulfat bei pH 2,5. Konzentration von TDPCl und Sulfat im Ansatz: je 10 mmol/l.

Abbildung 25 zeigt den Verlauf der Sättigungskonzentration der Tensidkationen (Kurve A), ihrer Sulfatgegenionen (Kurve B) und Chloridgegenionen (Kurve C), sowie der Sulfationen in tensidfreien Ansätzen (Kurve D). Gegenüber diesen experimentell gefundenen Kurven ergäbe sich für die pH-Abhängigkeit der Tensidkationsorption ein anderes Bild, wenn man, ausgehend von den Sorptionsverhältnissen bei pH 2,5, einen gleichbleibenden Mechanismus beim Aufbau der Sorbate, d. h. ein konstantes Verhältnis zwischen Ionenaustausch und Ionenpaarsorption voraussetzt. Die Kurve E entspricht den auf dieser Basis berechneten Werten. Die Kurve F stellt schließlich den aus dem alkalischen Bereich extrapolierten Verlauf der Tensidbindung dar, der bei pH 5,5 gegen Null geht.

Abb. 25: pH-abhängiger Verlauf der Sättigungssorption von Tetradecylpyridiniumchlorid an TiO_2 P25 in Gegenwart von Sulfationen (pH mit H_2SO_4 und NaOH eingestellt)

Konzentration an TDP-Cl und an Sulfat im Ansatz:
je 10 mmol/l.

Sättigungswerte der Sorption:

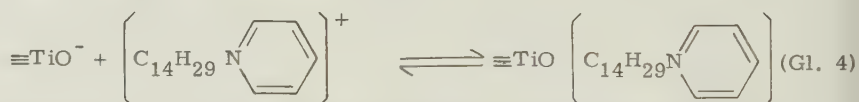
- TDP-Kationen (Kurve A)
- ▼— Sulfat (Kurve B)
- Chlorid (Kurve C)
- ▽— Sulfat in tensidfreien Ansätzen (Kurve D)

Berechneter Verlauf der Sättigungssorption der TDP-Kationen (Erläuterung siehe Text):

- — — — — Sorption über primär gebundenes Sulfat nach Gleichung 11 (Kurve E)
- extrapolierte Tensidbindung nach Gl. 4 (Kurve F)
- Überlappungsbereich der Sorption nach Gleichung 4 und 11 (Kurve E')



Die unter diesen Voraussetzungen abgeschätzte Sättigungssorption der Invertseife (Kurve E) würde bis pH 5,5 proportional zur Belegung des Titandioxids mit Sulfationen (Kurve D) linear zurückgehen. Der mit E' bezeichnete Anstieg der Sorption berücksichtigt, daß ab pH 5,5 mit einer Bindung der Tensidkationen unmittelbar an die sauren Hydroxylgruppen des Titandioxids nach



zu rechnen ist (Kurve F). Die Diskrepanz zwischen experimentellen Befunden (Kurve A) und berechneten Werten (Kurve E und E') läßt aber darauf schließen, daß mit steigendem pH-Wert und Annäherung an den isoelektrischen Punkt des Titandioxids der Anteil an Invertseife, welcher unter Mitnahme seiner Gegenionen in das Sorbat eingebaut wird, ständig zunimmt. Offensichtlich gewinnen an der weniger ionogenen Oberfläche nahe des isoelektrischen Punktes hydrophobe Wechselwirkungen beim Aufbau der Sorbate zunehmend an Bedeutung.

Der Anstieg der Sorption bei pH-Werten $> 6,5$ (Abb. 25, Kurve A) ist mit einem deutlichen Absinken der Sulfatbindung gekoppelt (Kurve B). Die Gegenionenbindung - Sulfat und Chlorid - strebt schließlich bei pH 9 einem Endwert von jeweils $0,75 \mu\text{mol}$ Chlorid und Sulfat entgegen, so daß in den Sorbaten insgesamt $2,25 \mu\text{val pro m}^2$ ($0,75 \mu\text{val}$ Chlorid + $1,5 \mu\text{val}$ Sulfat, entsprechend $0,75 \mu\text{mol}$) vorhanden sind.

Da oberhalb pH 6,5 keine unmittelbare Reaktion von Sulfat über Anionenaustausch mit dem Titandioxid erfolgt, befinden sich bei diesen Milieuverhältnissen alle Gegenionen im diffusen Teil der elektrischen Doppelschicht. Das weitere Ansteigen der Tensidsorption im alkalischen Bereich - bei gleichbleibender Gegenionenbindung - ist damit zu erklären, daß mit steigendem pH-Wert in zunehmendem Ausmaß zum Kationenaustausch befähigte Gruppen nach Gl. 4 am Titandioxid zur Verfügung stehen, während der Anteil der hydrophob gebundenen Invertseife am Aufbau der Sorptionsschichten nicht verändert wird.

Der in Kurve A (Abb. 25) dargelegte Sorptionsverlauf setzt äquimolare Mengen an Sulfat- und Invertseifen-Ionen (je 10 mmol/l) voraus. Variation der Sulfatkonzentration führt zu einer Änderung der Sorptionsverhältnisse (Abb. 22; Tab. 5). Als Konsequenz daraus ergibt sich, daß Kurve A in ihrer gesamten Länge eine Funktion der Sulfationenkonzentration ist. Die einzelnen Meßpunkte

gelten für die gewählten Konzentrationsverhältnisse und sind in dem Maße veränderlich, wie Neutralelektrolyte das Aggregationsverhalten des Tensids beeinflussen (s. S. 28 und Tab. 3).

Konzentration im Ansatz (mmol/l)		sorbierte Menge ($\mu\text{mol/m}^2$)	
TDP ⁺	SO ₄ ²⁻	TDP ⁺	SO ₄ ²⁻
10	5	1,9	1,65
10	10	2,75	2,2
10	20	3,05	2,15

Tab. 5: Einfluß von Sulfationen auf die Sättigungssorption von Invertseife bei pH 4 *)

b. Phosphationen

Die Bindung von Invertseife an Titandioxid im sauren Milieu kann auch durch Phosphat in erheblichem Umfang induziert werden. Dies geht aus dem Vergleich zwischen der Sättigungssorption der Invertseife im sauren pH-Bereich in Gegenwart von Phosphat und dem Sorptionsverlauf des Tensids in phosphatfreien Ansätzen hervor (Abb. 26).

Abweichend von den Verhältnissen in Gegenwart von Sulfat nimmt hier ab pH 2 mit steigendem pH-Wert die Bindung zu und erreicht bei pH 6,5 einen konstanten Wert. Zur Diskussion dieses sorptionssteigernden Effektes im sauren Milieu ist wiederum von der Reaktion der Phosphationen mit der Titandioxidoberfläche auszugehen (Abb. 26). Nach BOEHM, MIURA und MUNUERA kommt es zwischen Phosphationen und der Titandioxidoberfläche zu intensiven Wechselwirkungen (43, 92, 98). Sie erstrecken sich, wie unsere Untersuchungen ergeben haben, über die gesamte pH-Skala bis über pH 13 hinaus, d. h. selbst

*) Die eingesetzten Sulfatkonzentrationen reichen aus, um bei diesem pH die TiO₂-Oberfläche mit Sulfat zu sättigen.

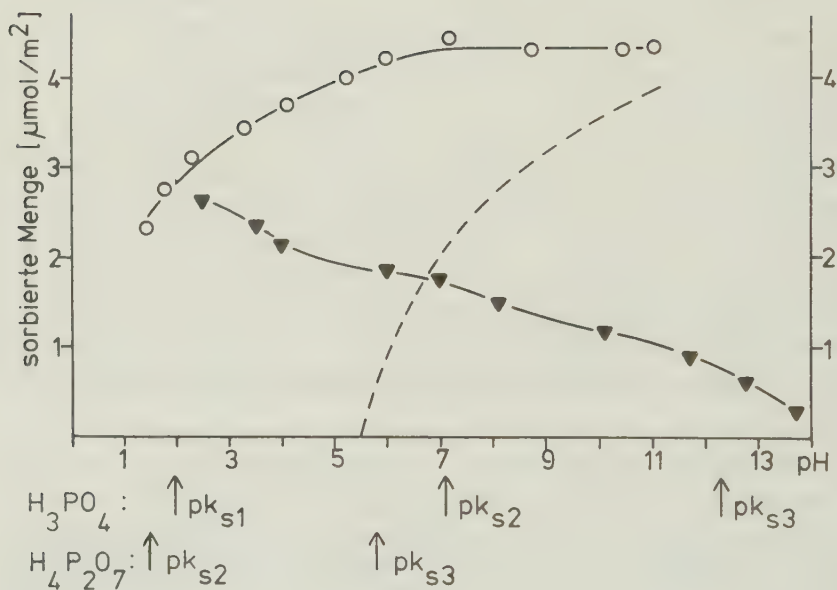


Abb. 26: Sättigungssorption von Tetracyclpyridiniumkationen an TiO_2 P25 in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration (pH mit H_3PO_4 und NaOH eingestellt)

- in Gegenwart von Phosphationen (10 mmol/l)
- in phosphatfreien Ansätzen
- ▼— Phosphationensorption in tensidfreien Ansätzen, ausgehend von 10 mmol/l Phosphat im Ansatz

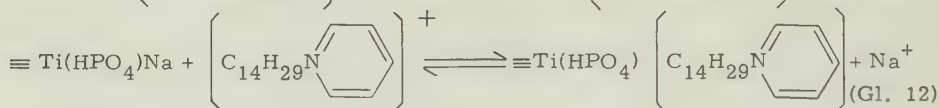
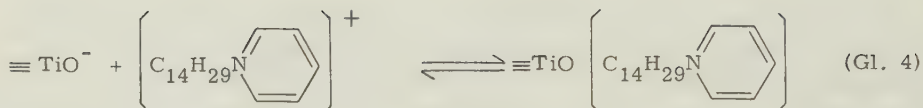
bei gleichnamiger Aufladung von Phosphationen und TiO_2 -Oberfläche im alkalischen Milieu liegt eine intensive Bindung vor. Ähnlich starke Wechselwirkungen wurden am Oxid des im Periodensystem unter Titan stehenden Elements Zirkon (135) und an $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ (24) gefunden. Die starke Sorption von Phosphat-

ionen an Anatas ist nach MUNUERA (98) folgendermaßen zu erklären: An der häufigsten Spaltfläche - (111) - fehlen jedem oberflächenständigen Titanion zur oktaedrischen Struktur (s. S. 3) zwei koordinative Bindungen, die von Wassermolekülen infolge sterischer Hinderung nur zur Hälfte abgesättigt werden können. Hydroxoanionen mit kurzem Sauerstoff-Sauerstoff-Abstand, wie z. B. H_2PO_4^- , erfüllen jedoch die sterischen Anforderungen und werden bevorzugt als zweizählige Liganden adsorbiert, die die oktaedrische Koordination des Kations vervollständigen.

Bei Berücksichtigung der Dissoziationsverhältnisse ergibt sich, daß Bindung als H_2PO_4^- oder als HPO_4^{2-} möglich ist, nicht aber als H_3PO_4 oder PO_4^{3-} (43). Die Ladung des TiO_2 ist dabei aber nicht ohne Bedeutung, wie man bei Auftragung der Phosphatsorption in Abhängigkeit vom Dissoziationsgrad (Abb. 36) erkennen kann; auch innerhalb eines Bereiches von 3 pH-Einheiten, in dem der Anteil an H_2PO_4^- (bzw. HPO_4^{2-}) mit 91 bis 100 % sehr konstant ist, geht die Sorption zurück, was in diesen Fällen nur mit verringerter elektrostatischer Anziehung (bzw. erhöhter elektrostatischer Abstoßung) erklärt werden kann. Aus Alkaliphosphatlösungen erfolgt die Sorption dabei unter Mitnahme der Alkaligegenionen (43), so daß das mit Phosphat modifizierte Titandioxid als Kationenaustauscher wirken kann (12, 105).

Die Bindung der Invertseife in saurem Milieu an das mit Phosphat belegte Titandioxid liegt danach primär einem Austausch der Alkaliionen gegen die Invertseifenkationen zugrunde. Weiteres Tensid dürfte über hydrophobe Wechselwirkungen analog zu den Verhältnissen in sulfathaltigen Ansätzen eingelagert werden.

Der qualitativ andere Verlauf der Sättigungssorption ist mit den Dissoziationsverhältnissen und den Sorptionseigenschaften der Phosphorsäure zu erklären. Mit steigendem pH-Wert nimmt die Dissoziation der sorbierten Phosphorsäure und damit auch ihre Fähigkeit zum Kationenaustausch zu. Dem wirkt jedoch die ständig abnehmende Phosphatsorption an der Oberfläche entgegen. Im neutralen und alkalischen Bereich ergänzen sich der Ionenaustausch nach Gl. 4 und Austauschreaktionen über sorbiertes Phosphat, für welche ein Verlauf nach Gl. 12 denkbar ist:



Aus der pH-Abhängigkeit in saurem Milieu kann geschlossen werden, daß Dihydrogenphosphat im sorbierten Zustand stärker azide Eigenschaften besitzt. So ist eine Anlagerung des kationischen Tensids im beobachteten Umfang aufgrund einer Ionenaustauschreaktion erst dann möglich, wenn das noch vorhandene Proton des am Titandioxid gebundenen Dihydrogenphosphats dissoziationsfähig vorliegt. Für die freie Phosphorsäure ist aber aufgrund des $\text{pK}_{\text{s}2}$ von 7,12 bei pH 2 keine Dissoziation des zweiten Protons zu erwarten (119). Offenbar nähern sich die Eigenschaften der sorbierten Phosphorsäure jener der Pyrophosphorsäure mit einem $\text{pK}_{\text{s}2}$ von 1,96 an.

Phosphate sind allgemein und speziell in der Arzneibereitung häufig verwendete Puffersubstanzen. Zur Salzbildung mit basischen Arzneistoffen werden sie ebenfalls herangezogen. Dies ließ es zweckmäßig erscheinen, die am Modell der Invertseife erarbeiteten Gesetzmäßigkeiten auch bei anderen Arzneistoffkationen auf ihre Gültigkeit hin zu überprüfen.

In Abb. 27 sind die Isothermen für Amitriptylin und Codein bei pH 6,2 in Gegenwart von Phosphationen dargestellt. Während die höchste Sättigungssorption von Codein mit $0,77 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ($= 26 \mu\text{mol}/\text{g}$) sehr gering ist, erfährt das aggregierende Amitriptylin bei einer Gleichgewichtskonzentration, die dem c_{k} -Wert von 27 mmol/l entspricht, mit $5,15 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ($= 175 \mu\text{mol}/\text{g}$) eine maximale Bindung, die in der Größenordnung der Tensidsorptionen liegt.^{*)} Beide Substanzen werden in Abwesenheit von Phosphationen bei diesem pH nicht gebunden.

*) Während bei der Tensidsorption im allgemeinen oberhalb von c_{k} rasch ein Sättigungsplateau erreicht wird, nimmt die Bindung von Amitriptylin jenseits von c_{k} wieder ab; das könnte darauf hindeuten, daß die Assoziation der Sorptivmoleküle stärker ist als ihre Bindung an das Sorbens (49).

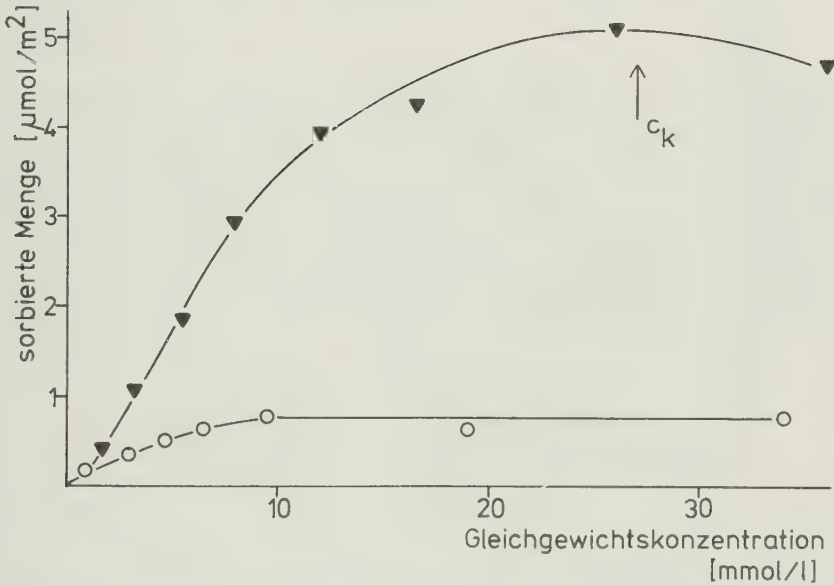


Abb. 27: Sorptionsisothermen kationischer Arzneistoffe an TiO_2 P25 in Gegenwart von Phosphationen (pH 6,2, mit NaOH bzw. Puffer eingestellt)

—○— Codein (aus Lösungen des Phosphats)

—▼— Amitriptylin (in Gegenwart einer konstanten Menge Phosphatpuffer, Ionenstärke = 0,02)

Die Abhängigkeit der Sättigungssorption dieser beiden Arzneistoffe von der Wasserstoffionen-Konzentration zeigt ebenfalls gravierende Unterschiede (Abb. 28). Die Bindung von Codein beginnt erst bei pH 2,5, wohingegen Amitriptylin hier schon zu $2 \mu\text{mol/m}^2$ gebunden wird. Bei letzterem ist die Sorptionskurve nur bis etwa pH 6,5 verfolgbar, weil dann - entsprechend dem pK_s von 9 bis 9,5 (59) - in verstärktem Maße die Bildung der unlöslichen Base einsetzt.

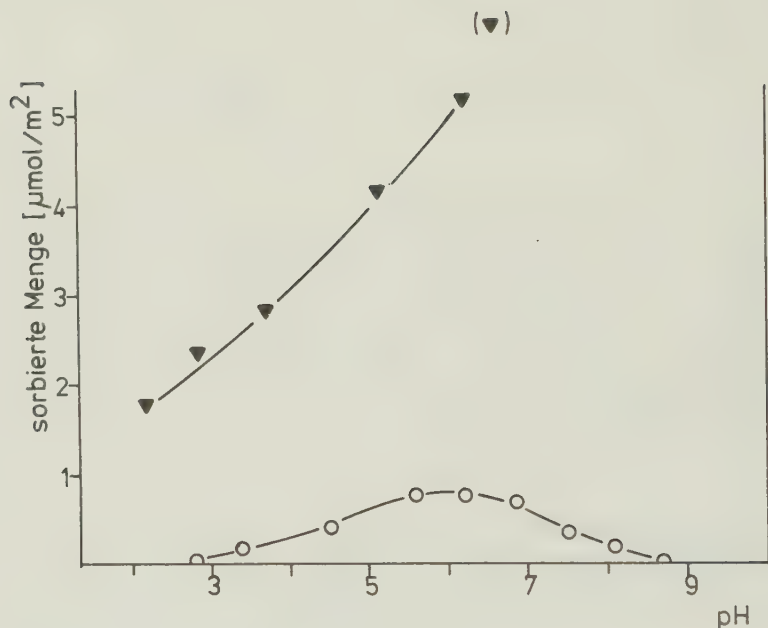


Abb. 28: pH-abhängige Sättigungssorption kationischer Arzneistoffe an TiO_2 P25 in Gegenwart von Phosphationen (pH mit HCl bzw. NaOH eingestellt)

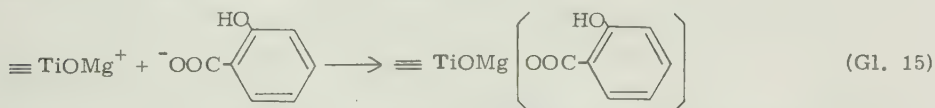
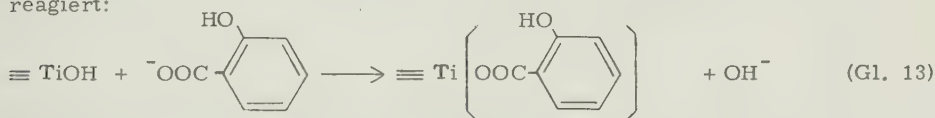
- ○ — Codein (aus Lösungen des Phosphats, Konzentration im Ansatz = 10 mmol/l)
- ▼ — Amitriptylin (Konzentrationen im Ansatz: Amitriptylin-HCl 30 mmol/l, Phosphat 10 mmol/l)

Im Falle des Codeins ist die Base im untersuchten Konzentrationsbereich löslich; nach Durchschreiten eines Maximums bei pH 6 bis 6,5 geht die Sorption allerdings wieder zurück, um bei pH 9 den Wert Null zu erreichen. Wie bei bereits diskutierten ähnlichen Fällen wird auch hier der Sorptionsrückgang auf die Abnahme der ionischen Form zugunsten der undissoziierten zurückzuführen sein (pK_s Codein = 7,95) und auf eine im alkalischen Milieu gleichzeitig wachsende Konkurrenz durch Natriumionen.

Auch Phosphationen modifizieren also die TiO_2 -Oberfläche in einer Weise, die Kationenaustausch bereits im sauren Bereich ermöglicht, eine Reaktion mit Anionen aber nicht mehr zuläßt. Die Belegung führt zu einer neuen Sorbensoberfläche mit "Fremd-Hydroxylgruppen", die aufgrund stärkerer Azidität den isoelektrischen Punkt in den sauren pH-Bereich verschieben (12, 22).

c. Magnesiumionen

Die Umkehr der Oberflächenladung ist bei der amphoteren Oberfläche des Titan- dioxids auch durch mehrwertige Kationen (Mg^{2+}) möglich (Abb. 29). Eine äqui- molare Menge MgCl_2 (10 mmol/l) wirkt sich im sauren Gebiet bis pH 5 auf das Sorptionsprofil der Salicylsäure nicht aus. Im pH-Bereich von 5 bis 7,5 werden nach Fixierung von Magnesiumionen Salicylationen in höherem Maße gebunden als aus Mg^{2+} -freien Ansätzen, wobei offenbar Salicylsäure sowohl unmittelbar über Anionenaustausch mit den basischen Hydroxylgruppen (Gl. 13) als auch mittelbar über die an saure OH-Gruppen sorbierten Magnesiumionen (Gl. 15) reagiert:



In alkalischer Suspension ist schließlich die Bindung der Salicylationen nur ge- mäß Gl. 15 denkbar. Dabei werden Werte erreicht, die mit etwa $0,7 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ bei einem Drittel des Sorptionsmaximums im sauren pH-Bereich liegen.

Die Bindung der Magnesiumionen, die bei pH 5 einsetzt, nimmt zwischen pH 6 und 7 einen steilen Anstieg, der in Gegenwart von Salicylsäure flacher verläuft und ins alkalische Gebiet verschoben ist. Dieser Unterschied dürfte mit der Kosorption nicht in ursächlichem Zusammenhang stehen. Vielmehr ist zur Er-zielung der jeweiligen Hydroxidionenkonzentration in Gegenwart von Salicyl-säure ein Vielfaches an Natronlauge erforderlich. Die dadurch stark erhöhte Natriumkonzentration führt zur Konkurrenz um die Sorptionsstellen mit den Magnesiumionen. Oberhalb pH 9 muß mit Ausfällung von Magnesiumhydroxid gerechnet werden ($\text{pK}_{\text{S}1} = 11,4 (2)$), so daß weitergehende Untersuchungen in

diesem Bereich nicht möglich sind.

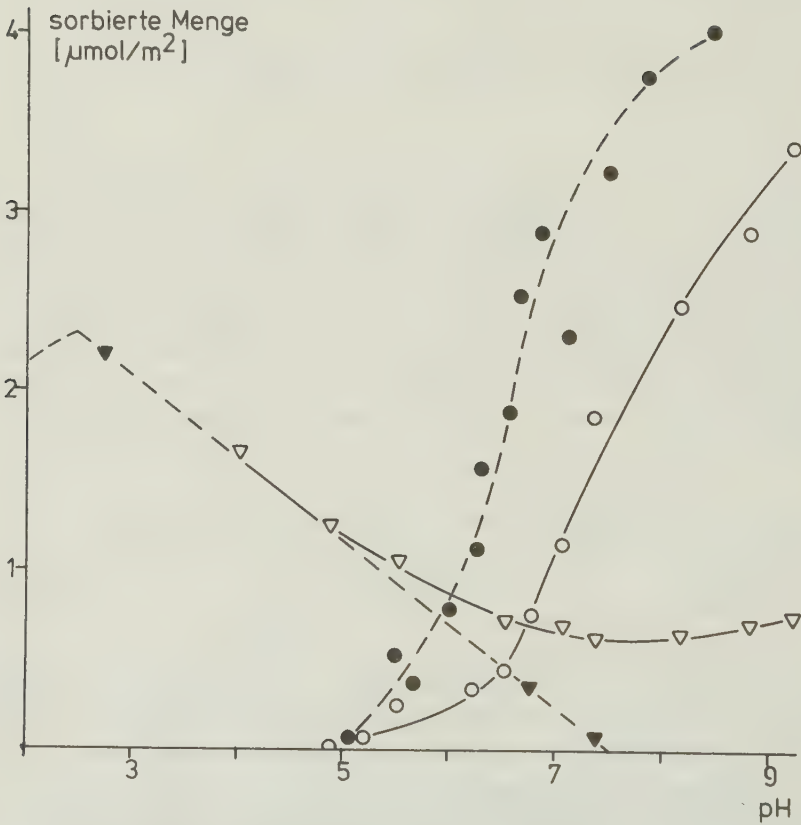


Abb. 29: Kosorption im System TiO_2 P25, Salicylsäure, Magnesiumionen in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration (pH mit NaOH eingestellt). Konzentration an Salicylsäure und MgCl_2 im Ansatz: je 10 mmol/l.

- ∇ — Salicylsäuresorption in Gegenwart von MgCl_2
- - - $\blacktriangledown$ - - - Salicylsäuresorption in magnesiumfreien Ansätzen
- $\circ$ — Magnesiumsorption in Gegenwart von Salicylsäure
- - - $\bullet$ - - - Magnesiumsorption in salicylsäurefreien Ansätzen

III. Sorptionsverhalten in Abhängigkeit von der Aufbereitung der Titandioxide

Gesetzmäßigkeiten, wie sie für die Sorption aggregierender Arzneistoffe an dem durch Pyrolyse gewonnenen Titandioxid P25 gefunden wurden, gelten nur bedingt für die feucht gefällten TiO_2 -Präparate Kronos A (Anatas-Struktur) und Kronos R (Rutil-Struktur).

1. Verunreinigungen in Handelsprodukten

In Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration nimmt die Sorption ionogener Tenside an Kronos A und R einen andersartigen Verlauf als am TiO_2 P25 (Abb. 30). Bei den Kronos-Produkten ist die Bindung der Invertseife kaum vom pH abhängig und geht selbst bei hoher Wasserstoffionenkonzentration nur wenig zurück. Das Sorptionsvermögen pro Gramm Sorbens ist zwar gering, auf die Oberflächeneinheit der Präparate bezogen entsprechen die Maxima aber den beim TiO_2 P25 gefundenen Werten. Vom Laurylsulfat wird an beiden feucht gefällten Titandioxiden sehr viel weniger gebunden als an P25, wobei im Falle der Anatas-Modifikation eine Bindung oberhalb pH 4 nicht mehr nachzuweisen ist.

Der bei TiO_2 P25 aufgefundene Einfluß der mehrwertigen anorganischen Ionen auf die Sorptionseigenschaften ist die Ursache für das andersartige pH-Profil der Handelsprodukte, welche sulfat- und phosphathaltig sind (siehe S. 47). Dies wird durch Untersuchungen mit den von Sulfat und Phosphat befreiten Präparaten bestätigt.

Nach Elektrodialyse (siehe S. 76) verläuft die pH-abhängige Bindung ionogener Tenside an Kronos A mit derjenigen an TiO_2 P25 weitgehend deckungsgleich (Abb. 31). Im Falle des Rutils bestehen signifikante Abweichungen: die pH-Profile der Sorptionen sind in den sauren Bereich verschoben. Für beide Kronos-Pigmente trifft zu, daß die Kurve für die Invertseifenbindung in einem sanfteren Abfall gegen Null geht als beim TiO_2 P25.

2. Vergleich der verschiedenen Titandioxide

Bei TiO_2 -Handelspräparaten unterschiedlicher Herkunft treten Eigenschaften der Kristallmodifikationen offensichtlich in den Hintergrund gegenüber Veränderungen, die durch adsorbierte Elektrolyte verursacht werden. Reaktionen, die auf Verunreinigungen aus dem Herstellungsprozeß zurückzuführen sind,

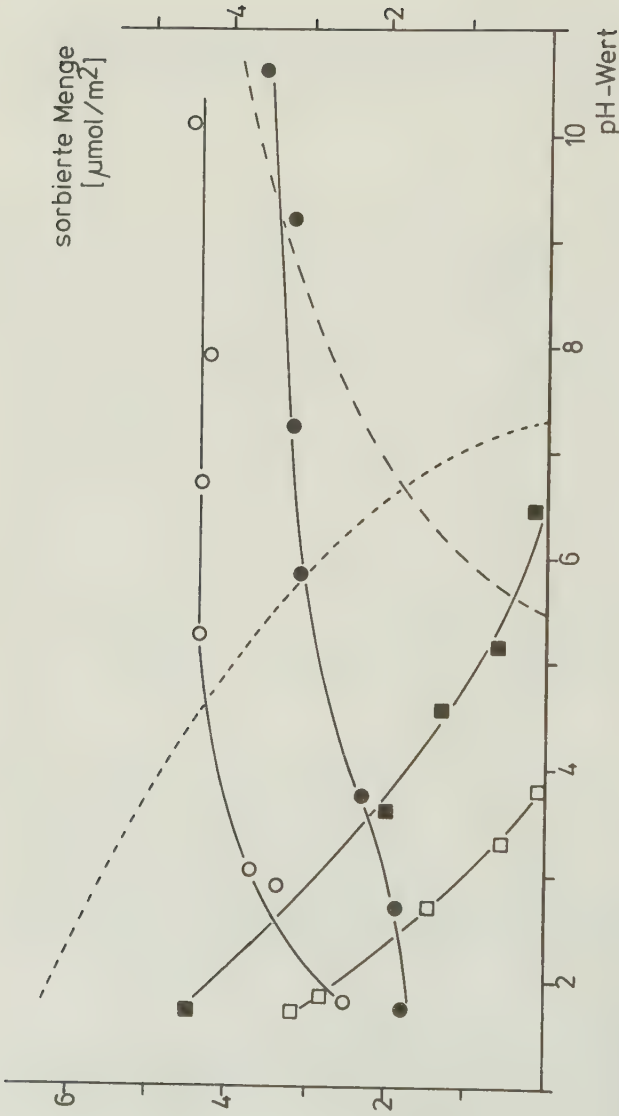


Abb. 30: Sättigungssorption ionogener Tenside an TiO_2 Kronos A und Kronos R (ungereinigte Handelsware) in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration (pH mit HCl bzw. NaOH eingestellt)

Laurylsulfatanionen:

— □ — Kronos A
— ■ — Kronos R
----- P 25

Tetradecylpyridiniumkationen:

— ○ — Kronos A
— ● — Kronos R
----- P 25

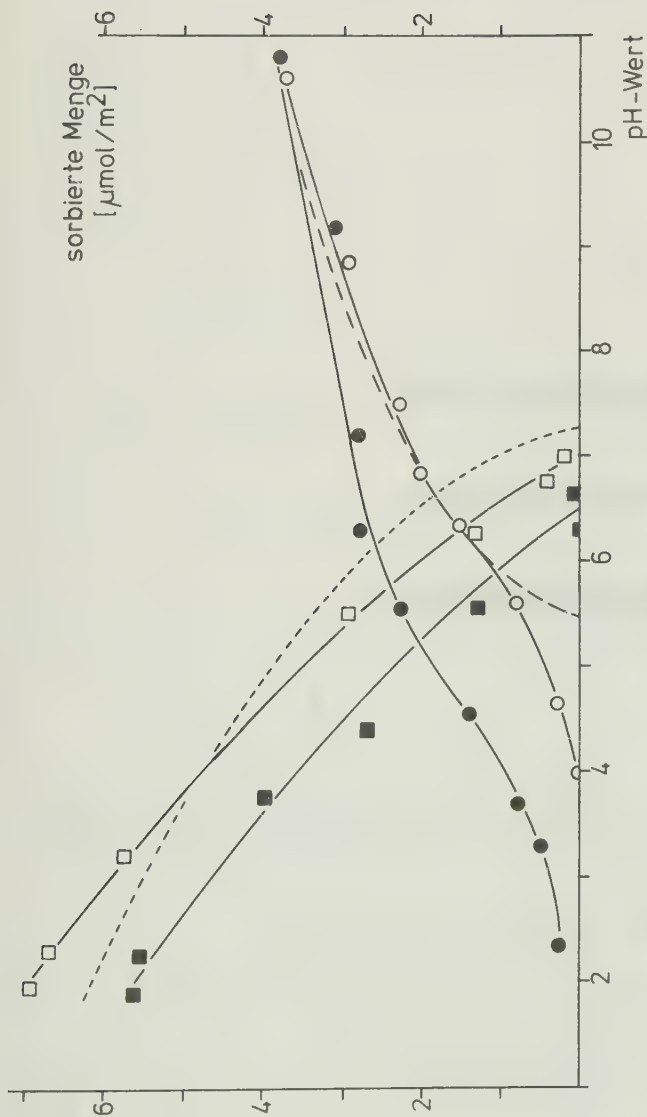


Abb. 31: Sättigungssorption ionogener Tenside an TiO_2 Kronos A und Kronos R (dialysierte Präparate) in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration (pH mit HCl bzw. NaOH eingestellt)

Laurylsulfatanionen:

- Kronos A
- Kronos R
- P 25

Tetracyclpyridiniumkationen:

- Kronos A
- Kronos R
- P 25

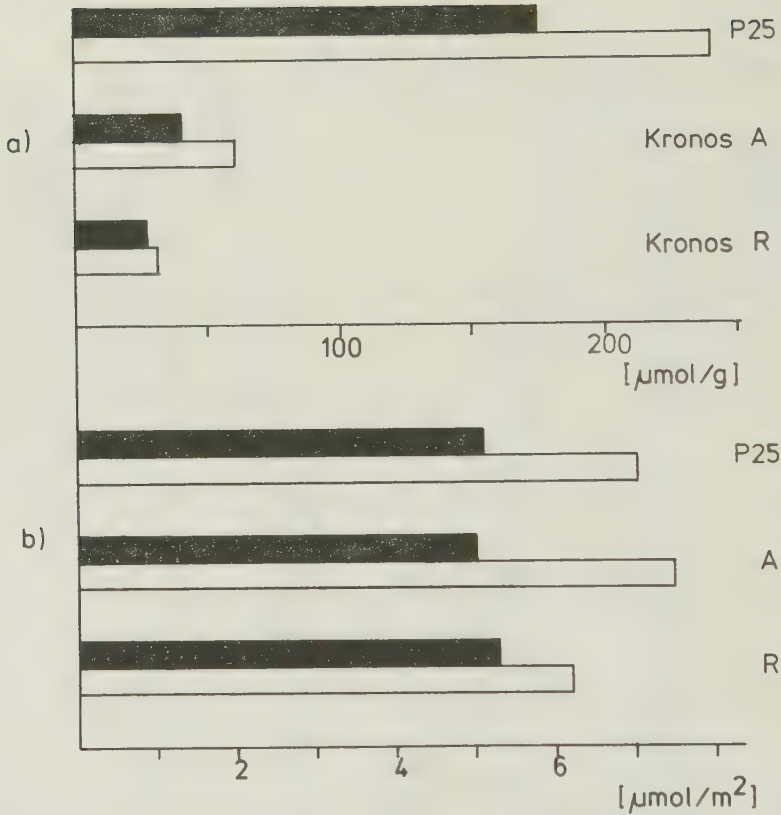
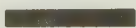
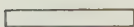


Abb. 32: Vergleich der im Rahmen der Untersuchungen ermittelten höchsten Sorptionswerte ionogener Tenside an verschiedenen durch Elektrodialyse gereinigten Titandioxiden (pH mit HCl bzw. NaOH eingestellt)



Tetradecylpyridiniumkationen
bei pH 10 - 11 in Gegenwart von NaNO_3



Laurylsulfatanionen bei pH 2 in Gegenwart von NaCl

a. sorbierte Mengen in $\mu\text{mol/g}$

b. sorbierte Mengen in $\mu\text{mol/m}^2$

können durch Beladung reiner Oberflächen mit solchen Elektrolyten simuliert werden (siehe S. 47).

Erst nach intensiver Reinigung gleichen sich die Handelspräparate in ihrem Bindungsverhalten einander an. Quantitative Unterschiede, wie sie sich beim Vergleich von Sorptionswerten unter Bezug auf die Sorbensmasse ergeben, verschwinden weitgehend bei Berücksichtigung der spezifischen Oberflächen (Abb. 32; Tab. 11, 12 im Anhang). Qualitative Unterschiede nehmen ihren Ausgang in der Lage des isoelektrischen Punktes, der von der Kristallstruktur abhängt. Seine Ermittlung bei Kronos A und R ist annäherungsweise über die pH-abhängige Tensidbindung möglich (siehe S. 81). Abweichungen, die sich bei den Sorptionskurven der Kronospräparate jenseits des isoelektrischen Punktes als "Schwanz" darstellen (Abb. 31), sind vermutlich auf Elektrolyte zurückzuführen, die sich durch Dialyse nicht entfernen lassen. Es ist anzunehmen, daß entweder die Sulfat- und Phosphationen sich aus den Poren der feucht gefällten Pigmente nicht völlig auswaschen lassen oder daß die Dialyse deshalb unvollkommen ist, weil Gitterplätze von Sauerstoffionen im TiO_2 durch die bifunktionellen Säureanionen besetzt sind (110, 146).

Die gewonnenen Erkenntnisse erklären widersprüchliche Untersuchungsbefunde (60, 103). Sie machen deutlich, daß die Verwendung verschiedenartiger Handelsprodukte eine Normierung der TiO_2 -Präparate voraussetzt.

IV. Schlußfolgerungen zur Verwendung von Titandioxid

Wie die Untersuchungen ergeben haben, zeigt die amphotere Oberfläche des Titandioxids eine große Bereitschaft zur Reaktion mit den verschiedensten Arzneistoffen. Faktoren, die Art und Ausmaß der Wechselwirkungen bestimmen, sind die Struktur der Arzneistoffe, die Beschaffenheit der Titandioxidoberfläche und die Milieubedingungen in wäßrigem Medium. Die Kenntnis des Sorptionsverhaltens hilft, "larvierte Inkompatibilitäten" (28) zu vermeiden und Titandioxid sinnvoll bei der Herstellung von Arzneimitteln einzusetzen. Schließlich ergeben sich auch Konsequenzen für die analytische Aufarbeitung von TiO_2 -haltigen Arzneizubereitungen und Forderungen für die Normierung von arzneilich verwendeten TiO_2 -Präparaten.

1. Unverträglichkeitserscheinungen mit Titandioxid in Arzneizubereitungen

Grundsätzlich muß bei allen ionischen Verbindungen (Arzneistoffen und Hilfs-substanzen) mit einer Sorption an Titandioxid gerechnet werden, während eine Bindung ungeladener Moleküle, soweit sie nicht zur Komplex- oder Wasserstoffbrückenbildung befähigt sind, aus Wasser praktisch auszuschließen ist.

Bezüglich anionischer Wirkstoffe können aufgrund der Befunde an Natriumlaurylsulfat, Salicylsäure und Benzoesäure weitergehende Schlußfolgerungen gezogen werden. So sind die an Natriumlaurylsulfat gewonnenen Erkenntnisse auf die gesamte Gruppe der Alkoholsulfate auszudehnen. Ähnlich dürften sich auch aggregierende Wirkstoffe vom Typ der Sulfonate, wie Natriumdodecylbenzolsulfonat und Natriumdioctylsulfosuccinat, verhalten. Es ist anzunehmen, daß die an Salicylsäure und Benzoesäure erarbeiteten Gesetzmäßigkeiten auch für deren Derivate mit freier Carboxylgruppe zutreffen (Acetylsalicylsäure, p-Aminosalicylsäure), sowie allgemein für Verbindungen mit Säurefunktion. Solche möglichen Wechselwirkungen brauchen sich allerdings nicht auszuwirken, wenn TiO_2 -Handelsprodukte zum Einsatz kommen, die Sulfat oder Phosphat enthalten, bzw. wenn die Zubereitung Sulfat, Phosphat oder Acetat enthält.

Arzneistoff	Milieu	Konzentration im Ansatz (Gewichts-%)	Wirkstoff- abnahme in %
Benzoessäure	pH 4, NaOH	0,1	13
Salicylsäure	pH 4, NaOH	0,1	15
Tetradecyl- pyridinium- chlorid	pH 8, NaOH	0,5	13
		0,1	36
		0,02	65
	pH 4 - 8, NaOH + 0,01m Sulfat	0,5	10 - 16
		0,1	ca. 50 - 70
	pH 4 - 8, NaOH + 0,01 m Phosphat	0,5	16 - 20
		0,1	ca. 50 - 70
Natrium- laurylsulfat	pH 6, HCl	0,5	12
		0,2	20
	pH 4, HCl	0,5	20
		0,2	34
		0,05	60
	pH 4, HCl + 0,01 m NaCl	0,5	21
		0,2	ca. 45
	pH 4, HCl + 0,1 m NaCl	0,5	24
		0,2	> 50

Tab. 6: Wirkstoffabnahme verschiedener Arzneistoffe in wäßrigen Titandioxid-suspensionen.

Eingesetzte Menge TiO_2 :

2 g P25 ($\hat{=}$ 68 m²) auf 100 ml Arzneistofflösung.

Kationische Arzneistoffe, vor allem wenn sie grenzflächenaktiv sind und Mizellen ausbilden, werden sowohl im neutralen als auch im alkalischen Milieu gebunden und können damit an Wirksamkeit verlieren. So wäre die Verfügbarkeit von arzneilich gebrauchten Acridinderivaten (Rivanol^(R)) in gleicher Weise wie die von Amitriptylin in Frage gestellt. Die nicht-aggregierenden niedermolekularen kationischen Arzneistoffe werden nur dann in nennenswertem Umfang gebunden, wenn sie wie Phenyläthylamin stark basisch sind. Nicht indifferent verhalten sich die TiO_2 -Präparate gegenüber Invertseifen, welche bevorzugt zur Konservierung wäßriger Zubereitungen herangezogen werden. Quartäre Ammoniumverbindungen werden im neutralen und alkalischen, in Gegenwart von Sulfat und Phosphat auch im sauren Milieu festgehalten. Bei den üblichen Anwendungskonzentrationen von 0,01 bis 1 % können bereits 2 % an TiO_2 den Wirkstoffgehalt auf weniger als die Hälfte reduzieren (Tab. 6). Größere Mengen an Titandioxid, wie sie im allgemeinen in Schüttelmixturen üblich sind (10 bis 20 %), führen zur Unterschreitung der bakteriziden Grenzkonzentration.

Nichtionische Verbindungen, wie Konservierungsstoffe vom Typ der p-Hydroxybenzoesäureester, werden nicht sorbiert. Im untersuchten pH-Bereich von 2,5 bis 10 ist eine Wirkstoffabnahme des Propylesters in Gegenwart von TiO_2 auch bei Elektrolytzusatz nicht nachweisbar. Nichtionische Emulgatoren aus der Reihe der Polyäthylenglykoläther können mit Titandioxid in entsprechenden Arzneiformen kombiniert werden, ohne daß Unverträglichkeitsercheinungen auftreten (47).

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß die Titandioxide sehr reaktionsfähig sind und damit nicht dem Grundsatz entsprechen, daß nur solche Substanzen als pharmazeutische Hilfsstoffe zum Einsatz gelangen sollten, die weitgehend indifferent sind. Dazu kommt noch, wie aus der Literatur bekannt ist, daß Titandioxide Photokatalysatoren darstellen (68, 127, 131, 136) und daher die Stabilität von Wirkstoffen ungünstig beeinflussen können (50, 79, 144).

Nichtsdestoweniger hat sich aber Titandioxid in vielen Zubereitungen so bewährt (Dragiersuspensionen: 7, 71; Salben, Lotionen, Puder: 75, 126, 137), daß der Arzneimittelhersteller glaubt, auf seine Verwendung nicht verzichten zu können. Die aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten weisen darauf hin, daß TiO_2 -Präparate nicht ohne Vorbehalte und nicht universell verwendet werden können.

So ergibt sich, daß keine Bedenken gegen die Verwendung von TiO_2 bestehen, wenn es mit solchen Arznei- oder Hilfsstoffen zusammen verarbeitet wird, die einen wenig polaren Charakter und sichere Redoxstabilität besitzen. In diesen Fällen können technologische Vorzüge, die TiO_2 gegenüber anderen Hilfsstoffen auszeichnen (71, 126), zum Tragen kommen. Darüber hinaus spielen Sorptionen dann eine untergeordnete Rolle, wenn - wie im Falle oral applizierter Arzneiformen - der TiO_2 -Gehalt je Dosis sehr gering ist (Kapseln, Dragees) und der natürliche Elektrolytgehalt des Magen- und Darmsaftes eine ungehinderte Freigabe der Wirkstoffe erwarten läßt.

Für die Technik der Arzneiformung ist zu vermerken, daß durch das Bindungsvermögen von TiO_2 für grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Alkoholsulfate die Erzielung stabiler bzw. gut aufschüttelbarer Suspensionen begünstigt wird.

2. Forderungen an Titandioxidpräparate

Titandioxid ist für Zwecke der Arzneiformung hinsichtlich seiner Zusammensetzung, seiner Reinheit und seiner Eigenschaften zu normieren: Reaktionen mit Titandioxid, die dessen Verwendung in Arzneizubereitungen einschränken, hängen in hohem Maße vom Reinheitsgrad des TiO_2 -Präparats ab. Diesem Umstand wird in den Arzneibüchern (DAB 7 DDR, USP XVIII, Pharm. Helv. VI) bislang nur ungenügend Rechnung getragen. So nimmt zwar der Deutsche Arzneimittel-Codex (34) eine Unterscheidung in Titandioxid und feinteiliges Titandioxid vor, läßt aber auf Phosphat nicht prüfen und setzt das Limit für Sulfat hoch an. Beide Ionen vermögen die TiO_2 -Oberfläche zu modifizieren und verändern die Eigenschaften dieses Hilfsstoffes (siehe S. 47 und S. 59). Notwendige Hinweise auf Kristallstruktur und photokatalytische Aktivität sind allerdings erst nach Durchführung systematischer Untersuchungen möglich.

C. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Präparation und Bestimmung von Sorbentien und Sorptiven

1. Reinheitsprüfung der Titandioxide

Die Titandioxide wurden im Anlieferungszustand nach Vorschrift des Dt. Arzneimittel-Codex (34) auf alkalisch oder sauer reagierende Verunreinigungen, auf Sulfat und Chlorid geprüft und als den Anforderungen genügend befunden. Darüber hinaus Prüfung auf Phosphat (Ergebnisse s. Tab. 1).

2. Reinigung durch Elektrodialyse

Gerät: Elektrodialysator SM 16534 der Firma SARTORIUS, Göttingen

Membranfilter: der Firma SARTORIUS, Porengröße 10 nm

Kammerfüllung: 1 Liter 10 %ige Suspension

Betriebsspannung, -zeit: 220 bis 600 Volt, 48 Stunden

Trocknung: bei 105° C im Trockenschrank

Chlorid, Sulfat und Phosphat waren in den gereinigten Präparaten nicht mehr nachweisbar.

Die Kronos-Pigmente wurden zur Entfernung der fest haftenden Phosphationen vor der Elektrodialyse mehrmals mit 1n Natronlauge gewaschen.

3. Bestimmung der spezifischen Oberfläche

Methode: Ermittlung der Pulveroberfläche durch N₂-Adsorption mit Einpunktmessung nach HAUL und DÜMBGEN (54, 55). Vorbehandlung der Titandioxidproben durch Trocknung bei 150° C, 15 Std.

Meßgerät: AREA-Meter, Firma STRÖHLEIN, Düsseldorf

Auswertung: mit Nomogramm der Firma STRÖHLEIN

Ergebnisse: s. Tab. 7

Titandioxid	spezifische Oberfläche (m ² /g)		
	Probe		abgerundeter Mittelwert
	ungereinigt	dialysiert	
P25 (29230)	33,6	34,1	34
P25 (RV 5752)	60,8	-	61
Kronos A (143)	7,9	8,0	8
Kronos R (2239)	5,0	5,05	5

Tab. 7: Spezifische Oberflächen der in die Untersuchungen einbezogenen Titandioxide *)

4. Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration (c_k)

Die Bestimmung des c_k -Werts in Gegenwart von Elektrolyten, die nach der Leitfähigkeits- und Oberflächenspannungsmethode nur bedingt möglich ist (123), wurde für anionische über die Oberflächenspannung, für kationische Mizellbildner nach dem Verfahren der Farbstoffadsorption (27) durchgeführt (Tab. 8).

a. Farbstoffadsorption

Verdünnungsreihen der kationischen Mizellbildner wurden mit "Eosin gelblich" (Tetrabromfluorescein-Natrium, $C_{20}H_6Br_4Na_2O_5$, MG = 691,9) bis zur Endkonzentration von 10^{-5} mol/l versetzt. Im Bereich von c_k tritt eine gelbgrüne Fluoreszenz auf, die sich bei höheren Konzentrationen an Arzneistoff noch vertieft. UV-Licht verbessert die Erkennbarkeit.

b. Oberflächenspannung

Bestimmung der c_k von anionischem Tensid.

Meßgerät: Interfacialtensiometer nach LECOMTE DU NOÛY K 8600 der Firma KRÜSS, Hamburg.

Messung: Jeder Meßpunkt der Verdünnungsreihe ist durch 3 übereinstimmende Werte abgesichert.

*) Nach Elektrodialyse nehmen die spezifischen Oberflächen um einen geringen, für die Praxis unbedeutenden Betrag zu.

Auswertung: Graphische Auftragung der Oberflächenspannung gegen log der Tensidkonzentration. Im Bereich von c_k hat die Oberflächenspannung ein Minimum (20).

Verbindung	Milieu *)	c_k (mmol/l)	c_k für reine wäßrige Lsg. (96, 111)
Natriumlaurylsulfat	HCl pH 4	5,3	8,3
	Acetatpuffer pH 4 I = 0,02	2,2	-
Dodecyl-pyridiniumchlorid	NaOH pH 8	12	11 - 15
Tetradecyl-pyridiniumchlorid	NaOH pH 8	3,0	3,7
	Phosphatpuffer pH 8 I = 0,02	1,1	-
	H ₂ SO ₄ /Na ₂ SO ₄ pH 4 0,01 m Sulfat/l	0,9	-
Hexadecyl-pyridiniumchlorid	NaOH pH 8	0,9	0,9
Amitriptylin-HCl	Wasser, rein	35	-
	Phosphatpuffer pH 6,2, I = 0,02	27	-
	NaCl 0,1 m	18	-

Tab. 8: Kritische Mizellbildungskonzentration (c_k) verschiedener Arzneistoffe unter Variation der Milieubedingungen (bei 20° C)

*) I = Ionenstärke der Pufferlösungen

II. Herstellung und Auswertung der Sorbate

1. Stammlösungen, Elektrolyte und Sorbentien

Lösungsmittel:	frisch destilliertes Wasser bzw. organische Lösungsmittel (p. a. -Qualität) der Firma MERCK, Darmstadt.
Arzneistoffe:	Natriumlaurylsulfat, Dodecyl-, Tetradecyl- und Hexadecyl-pyridiniumchlorid durch Umkristallisieren gereinigte Präparate der Firma HENKEL und Cie., Düsseldorf; Amitriptylin-Hydrochlorid der Firma TROPON-WERKE, Köln-Mülheim; alle anderen Sorptive sind Arzneibuchqualitäten der Firma MERCK, Darmstadt.
Lösungen:	Konzentration in Mol pro Liter
Elektrolyte:	Salze, Puffersubstanzen, Säuren und Laugen sind p. a. -Qualitäten der Firma MERCK, Darmstadt.
Titandioxide:	der Firmen DEGUSSA, Frankfurt, und TITANGESELLSCHAFT mbH, Leverkusen (Tab. 1)

2. Methodik der Ansätze

Ansatzgefäße:	Zentrifugenbecher aus Edelstahl mit luftdicht schließenden Stahlkappen der Firma BECKMAN INSTRUMENTS, München.
Durchführung:	Berechnete Volumenteile an Wasser, Säure bzw. Lauge, Puffer- oder Salzlösung und an Arzneistoff-Stammlösung wurden gemischt (Gesamtvolumen 50,0 ml) und mit Titandioxid versetzt (1,00 g bei "P25", 2,5 bis 5,0 g bei "Kronos"). Die Variation des pH erfolgte in pufferfreien Systemen mit 0,01 n oder 0,1 n HCl bzw. NaOH, in den Kapiteln B, II, 3 a und b mit 0,1 n H_2SO_4 bzw. H_3PO_4 (Tab. 9). Das Sorbens wurde in allen Ansätzen erst am Schluß zugegeben, weil im Falle stark sorbierender Ionen (z. B. Phosphat) eine Veränderung der Titandioxidoberfläche nicht auszuschließen ist.

H ₂ O		29,7 ml
H ₂ SO ₄	0,1 n	10,0 ml
NaOH	0,1 n	9,3 ml
TDPCl	0,05 m	1,0 ml
Flüssigkeitsvolumen		50,0 ml
+ TiO ₂ P25		1,00 g
Konzentration an TDPCl im Ansatz: 1 mmol/l		
Konzentration an Sulfat im Ansatz: 10 mmol/l		
pH im Zentrifugat: 4,0		

Tab. 9: Experimentelle Unterlagen zur Isotherme in Abbildung 24

Equilibrieren:	Ansätze wurden 15 Std. bei 20 ⁰ C ($\pm 0,5^0$) geschüttelt. In Übereinstimmung mit der Literatur (89) wurde gefunden, daß für Ionenaustauschreaktionen eine Kontaktzeit von wenigen Minuten ausreichend ist. Die Sättigungs-sorption von Laurylsulfat ist beispielsweise nach 10minütigem Schütteln erreicht und ändert sich binnen 3 Wochen nicht mehr.
Abtrennen der Sorbate:	in der Ultrazentrifuge Spinco L mit Rotor 21 (Firma BECKMAN INSTRUMENTS, München), 17000 UPM, 45 Minuten.
Untersuchung der Zentrifugate:	Aus der Differenz der in aliquoten Teilen der Zentrifugate ermittelten Gleichgewichtskonzentration (S. 86) und der Ausgangskonzentration wurde die sorbierte Menge errechnet. Zur UV-photometrischen Bestimmung war häufig ein zweites Zentrifugieren notwendig. Vollkommen klare Lösungen erhielt man, wenn vor dem nochmaligen Zentrifugieren mit Pufferlösung verdünnt wurde (z. B. 5 ml Zentrifugat I + 45 ml Puffer ergibt Zentrifugat II, das dann direkt im UV-Photometer gemessen werden kann).

3. Spezielle Methoden bei der Auswertung der Meßergebnisse

a. Prüfung der Isothermen auf Gültigkeit der Beziehungen nach LANGMUIR und FREUNDLICH

Die Adsorptionsisothermen wurden - soweit es sinnvoll erschien - auf Gültigkeit der LANGMUIR- bzw. FREUNDLICH-Gleichung geprüft. In den Abb. 33 und 34 sind stellvertretend einige Ergebnisse dargestellt. Während sich nach FREUNDLICH keine der Isothermen über eine längere Strecke linearisieren läßt, gehorchen der LANGMUIR-Beziehung außer Salicylsäure auch die Ionenaustauschanteile der Laurylsulfat- und der Tetradecylpyridinium-Sorption.

b. Graphische Bestimmung des isoelektrischen Punktes (IEP) bei Kronos A und R

Die pH-abhängige Tensidsorption beim TiO_2 P25 läßt sich linearisieren, wenn man das Quadrat der Sättigungssorption x_s gegen ΔpH aufträgt, wobei ΔpH die Differenz zwischen dem pH-Wert des isoelektrischen Punktes und dem des jeweiligen Sorptionsgleichgewichts ist. Der isoelektrische Punkt liegt dabei 0,7 (bzw. 0,9) pH-Einheiten entfernt vom Schnittpunkt der Laurylsulfat-Geraden (bzw. der Alkylpyridinium-Geraden) mit der Abszisse.

Unter der Voraussetzung, daß sich die Tensidsorptionen am IEP der Kronos-Pigmente im gleichen Verhältnis wie beim P25 überlappen, wurde mit Hilfe dieser Beziehung der isoelektrische Punkt der Sorbentien abgeschätzt. Trägt man x_s^2 nicht gegen ΔpH , sondern direkt gegen den pH auf (Abb. 35) und vernachlässigt man die niedrigen Sorptionswerte, so erhält man Geraden, welche die Abszisse schneiden. Wird nun die Strecke zwischen den einander zugehörigen Schnittpunkten im Verhältnis 0,9 zu 0,7 aufgeteilt, so ergibt sich der isoelektrische Punkt für Kronos A bei pH 6,0 und für Kronos R bei pH 4,6.

c. Phosphatsorption am P25 in Abhängigkeit von der Dissoziation der Phosphorsäure

Die pH-abhängige Phosphatsorption (Abb. 26) läßt sich auch in ihrer Beziehung zur Dissoziation der Phosphorsäure darstellen (Abb. 36). Dazu wird auf der Abszisse der im jeweiligen Dissoziationsgleichgewicht vorliegende Prozentsatz an Dihydrogenphosphat-, Hydrogenphosphat- und Phosphationen aufgetragen, wie er sich aus der HENDERSON-HASSELBALCH-Gleichung für ein Säure-Base-Paar ergibt:

$$\text{pK}_s - \text{pH} = \lg \frac{c_{\text{Säure}}}{c_{\text{Base}}} = \lg \frac{1 - \alpha}{\alpha} \quad (\text{Gl. 16})$$

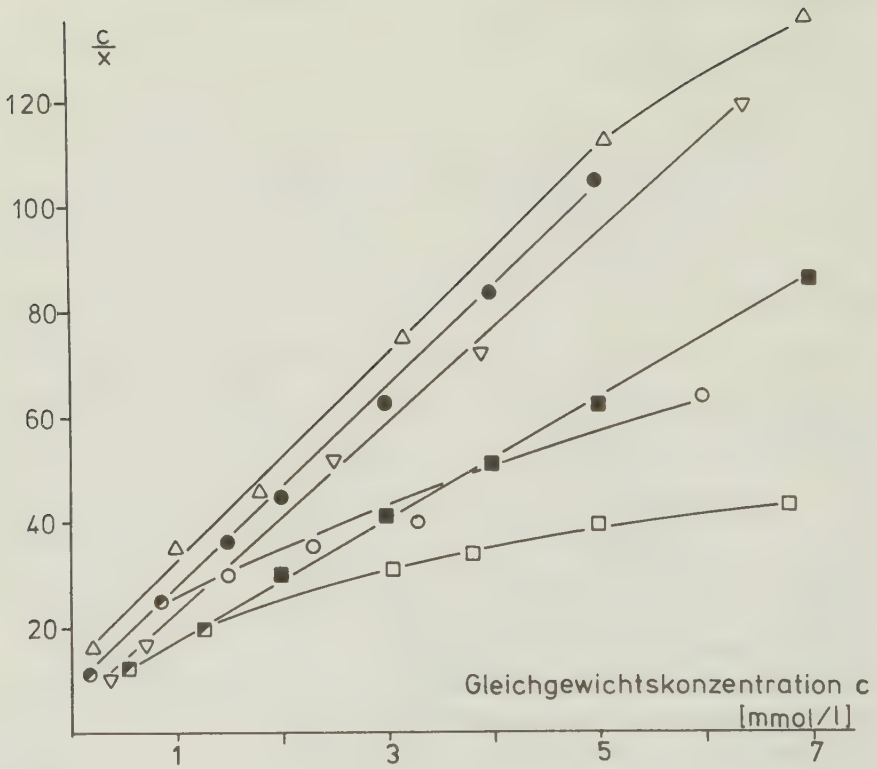


Abb. 33: Sorptionsisothermen einiger Arzneistoffe an TiO_2 P25 in der Auftragung nach LANGMUIR

- Tetradecylpyridiniumkationen (pH 8; siehe Abb. 3 a)
- dto. Ionenaustauschanteil
- Laurylsulfatanionen (pH 4; siehe Abb. 5 a)
- dto. Ionenaustauschanteil
- △— Benzoessäure (pH 4, NaOH; siehe Abb. 18)
- ▽— Salicylsäure (pH 4, NaOH; siehe Abb. 18)

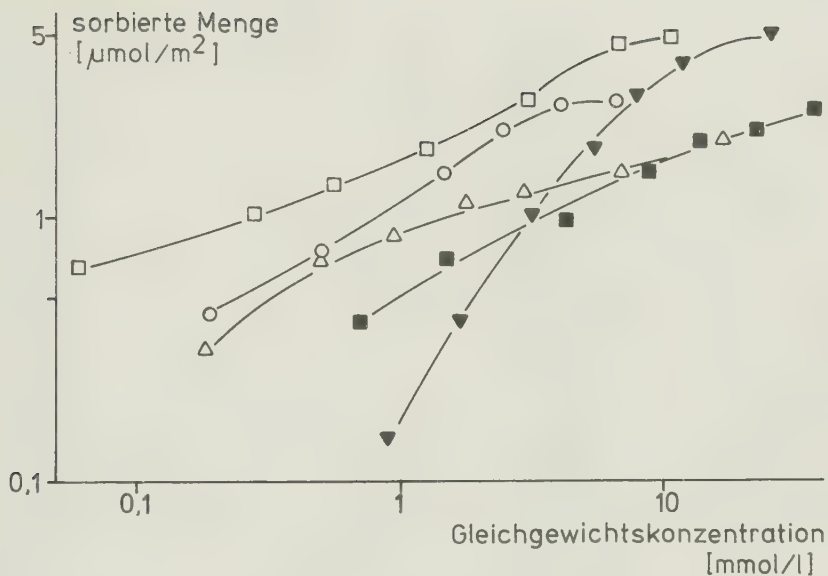


Abb. 34: Sorptionsisothermen einiger Arzneistoffe an TiO_2 P25 in der Auftragung nach FREUNDLICH

- Tetradecylpyridiniumkationen (pH 8; siehe Abb. 3a)
- Dodecylpyridiniumkationen (pH 8; siehe Abb. 6)
- Laurylsulfatanionen (pH 4; siehe Abb. 5 a)
- △— Benzoesäure (pH 4, NaOH; siehe Abb. 18)
- ▼— Amitriptylin (pH 6, 2; Abb. 27)

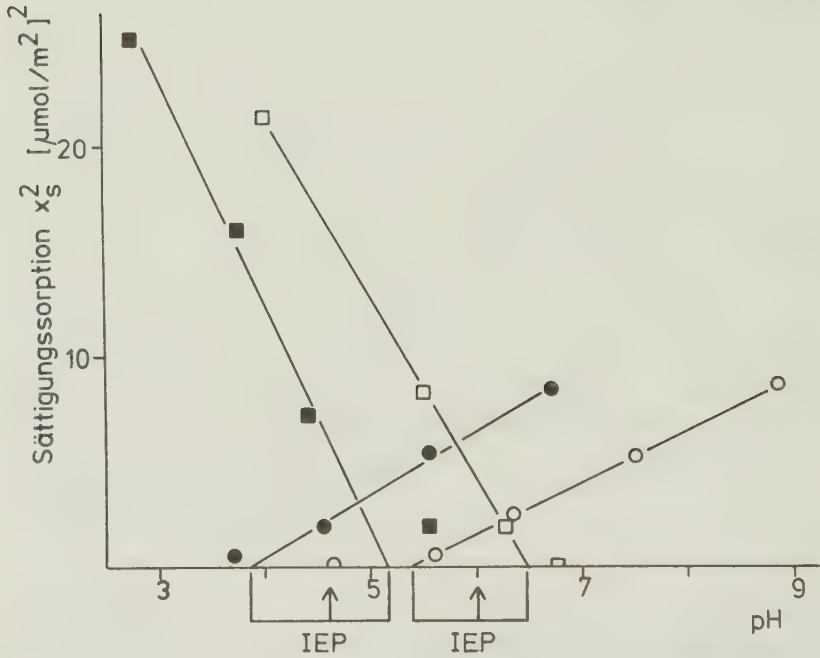


Abb. 35: Linearisierung der pH-Sorptions-Profile ionogener Tenside zur Ermittlung des isoelektrischen Punktes (IEP) bei Kronos A und R

Kronos A: — □ — Laurylsulfatanionen
— ○ — Tetradecylpyridiniumkationen
Kronos R: — ■ — Laurylsulfatanionen
— ● — Tetradecylpyridiniumkationen

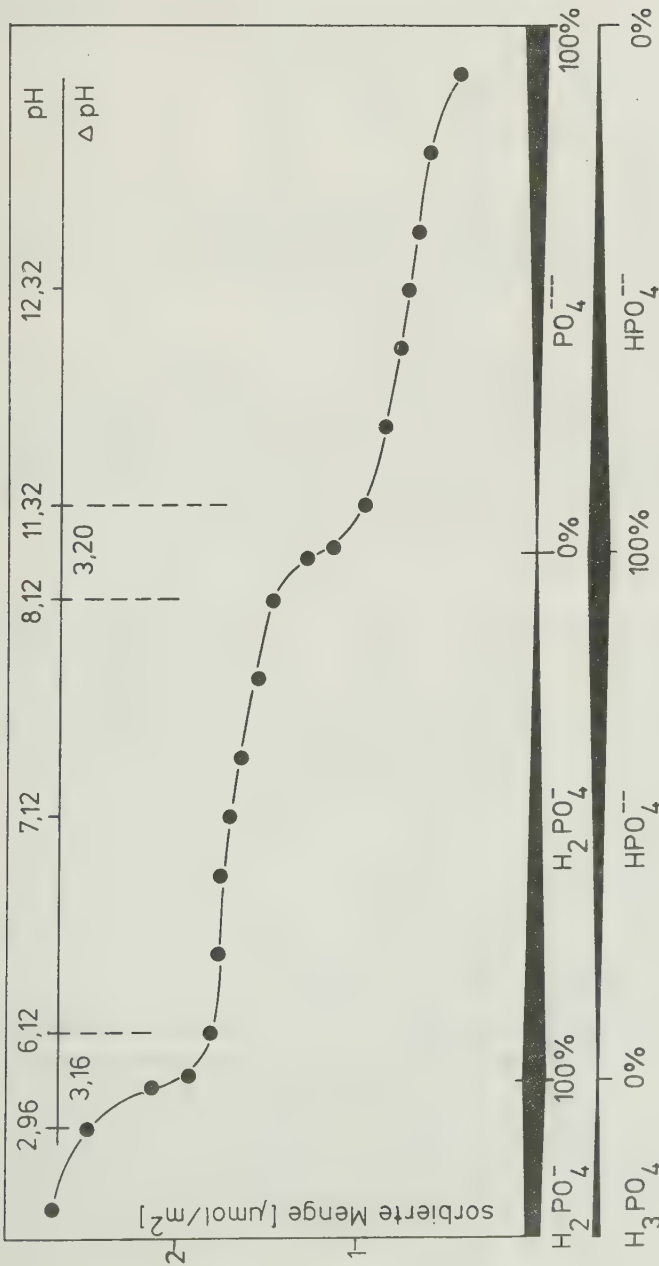


Abb. 36: Phosphatsorption an $\text{TiO}_2 \text{ P25}$ in Abhängigkeit von der Dissoziation der Phosphorsäure
(In den ΔpH -Bereichen 3,16 bzw. 3,20 liegt die Konzentration an H_2PO_4^- bzw. HPO_4^{2-} zwischen 91 und 100 % der Gesamtphosphatkonzentration)

Durch Umformen und Multiplikation des Dissoziationsgrades α mit 100 erhält man eine einfache Beziehung, die direkt den Prozentsatz x der Säuredissoziation angibt:

$$x = \frac{100}{1 + 10^{\text{pK}_s - \text{pH}}} \quad [\% \text{ Base }] \quad (\text{Gl. 17})$$

Diese Art der Auftragung macht deutlich, daß der Sorptionsrückgang bei abnehmender Wasserstoffionenkonzentration nicht allein auf die fortschreitende Phosphorsäuredissoziation zurückzuführen ist, sondern auch auf Veränderungen auf der Sorbensoberfläche (vgl. S. 61).

4. Untersuchung der Suspensionsstabilität

Von ausgewählten Isothermenpunkten wurden 100 ml-Ansätze in Standzylindern hergestellt. Nach 15stündigem Schütteln ließ man die Suspensionen für 14 bzw. 21 Tage in Ruhe stehen. Dann wurde kurz umgeschüttelt und in verschiedenen Zeitintervallen das Sedimentationsverhalten beobachtet.

5. Methodik der Desorption

Aus den Adsorptionsisothermen wurde ein Punkt am Anfang des Sättigungsplateaus herausgegriffen. Im entsprechenden 50 ml-Ansatz wurden nach der Gleichgewichtseinstellung 25 bis 40 ml des Zentrifugates durch reine Pufferlösung ersetzt. Nach 24stündigem Schütteln und nach dem Zentrifugieren wurde der Vorgang jeweils wiederholt. Auf diese Weise bestimmte man die Restkonzentration in den Zentrifugaten von bis zu sieben Desorptionsschritten.

III. Quantitative Bestimmungen

1. Potentiometrie

a. Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration

Meßgeräte: pH-Meter 12/AGQ der Firma PUSL, München, und Glaselektrode E54 der Firma WTW, Weilheim, für Natriumlaurylsulfatlösungen, bzw. pH-Meter AHZ 112 der Firma PUSL und Glaselektrode CA 11D-NS der Firma PHILIPS, Aachen, für alle anderen Bestimmungen.

Eichung:	Für den jeweiligen Meßbereich mit Pufferlösungen pH 2,0, 7,0 und 9,15 der Firma PUSL.
Messung:	Zur Vermeidung störender Suspensionseffekte (87, 88) wurde nur im klaren oder allenfalls opaleszierend getrübten Zentrifugat gemessen. Sofern sich nicht in kurzer Zeit ein konstanter pH-Wert eingestellt hatte, wurde die Lösung vorsichtig umgeschwenkt und der Wert nach insgesamt 3 Min. Eintauchzeit abgelesen. Zwischen jeder Messung erfolgte kräftiges Spülen der Elektrode mit Wasser.

Im Bereich von etwa pH 5 bis 9 bereitet die pH-Messung von Tensidlösungen gewisse Schwierigkeiten bezüglich der Reproduzierbarkeit. So wurde z. B. bei den laurylsulfat-haltigen Zentrifugaten beobachtet, daß der pH-Wert einer Drift zum Alkalischen hin unterliegt und sich nur sehr langsam einem Endwert nähert. Bei Untersuchung der pH-abhängigen Tensidsorption (Abb. 7) waren diejenigen Meßergebnisse am besten reproduzierbar, bei welchen eine niedrige Gleichgewichtskonzentration zur Sättigung ausreichend war.

In Reihenversuchen ergab sich, daß die Verschiebung dann stärker ist, wenn die Tensidkonzentration weit oberhalb des c_k -Wertes liegt. Offensichtlich hat die Mizellbildung erheblichen Einfluß auf die H^+ -Aktivität (134). Es ist bekannt, daß in Natriumlaurylsulfat-Lösungen oberhalb von c_k die Na^+ -Aktivität stark vermindert ist (48, 78). Die Laurylsulfatmizelle kann als negativ geladener Polyelektrolyt aufgefaßt werden, in dessen diffuser Doppelschicht ein Teil der Gegenionen (= STERNschicht) praktisch fest gebunden ist (121). Dies äußert sich z. B. in einer geringeren Zunahme der Leitfähigkeit oberhalb des c_k -Werts (91). Welcher Art die Gegenionen sind, richtet sich nach dem Angebot in der jeweiligen Lösung, d. h., daß bei Lösungen ohne Elektrolytzusatz außer Natriumionen nur noch Wasserstoffionen in Betracht kommen. Die Adsorption von H^+ -Ionen an die Mizelle ist aber zwingend mit einem pH-Anstieg der Lösung verbunden. Diese Theorie findet ihre Stütze in der Beobachtung, daß in Gegenwart von Neutralsalzen (= Vermehrung des Gegenionenangebots; s. auch S. 22) derartige pH-Verschiebungen schwächer sind.

Die Kinetik der Potentialeinstellung ist schwer faßbar. Für Alkylammoniumchloride werden bis zu 8 Min. angegeben (134), äußere Faktoren (wie der Einfluß von Elektrolyten) dürften aber das Aufstellen einer allgemein gültigen Re-

gel unmöglich machen. Was die pH-Messung von Lösungen kationischer Tenside betrifft, so sind die Verhältnisse noch komplizierter, weil hier auch mit Adsorption des Tensids an die Glasmembran der Elektrode gerechnet werden muß (99). Dadurch wird das Oberflächenpotential der Elektrode, also die Messung, verändert.

Die pH-Werte wurden auf 0,05 Einheiten genau abgelesen. Bei der Erstellung der Isothermen mit konstantem pH wurden die Meßpunkte berücksichtigt, die innerhalb eines Intervalls von $\pm 0,2$ Einheiten lagen. Bei der Elektrolytabhängigkeit der Sorption unter konstantem pH ergaben sich mit steigender Neutralsalzkonzentration Abweichungen um bis zu 0,5 pH-Einheiten im Vergleich zur salzfreien Gleichgewichtslösung; eine Korrektur des pH durch Säure/Lauge wurde nicht vorgenommen, da bei diesen Meßreihen die Salzkonzentration die einzige Variable sein sollte.

b. Potentiometrische Titration

Bestimmung: Phosphat

Meßgeräte: pH-Meter AHZ 112 (Fa. PUSL, München) und Glaselektrode CA 11 D-NS (Fa. PHILIPS, Aachen).

Maßlösung: 0,01 n NaOH

Durchführung:

5 ml Zentrifugat (Gehalt ca. $10 \text{ mmol/l} \hat{=} 50 \text{ } \mu\text{mol/5 ml}$) auf etwa 10 g Ionenaustauscher I (Nr. 4765, Fa. MERCK) geben und mit 150 ml Wasser durchspülen (Tropfgeschwindigkeit 2 Tropfen pro 3 Sekunden). Erste Zugabe an Maßlösung sofort bis ca. 1 ml vor dem 1. Äquivalenzpunkt, dann jeweils 0,2 ml Maßlösung zufügen, umschwenken und nach 1 Min. pH bzw. Spannung ablesen. Titration ist beendet, wenn die pH-Differenzen wieder deutlich geringer geworden sind (etwa 1 ml nach dem Äquivalenzpunkt). Nach jeder 2. Bestimmung Blindwert mit Phosphatlösung bekannten Gehaltes messen. Blindlösung auch über Ionenaustauscher geben und mit 150 ml Wasser durchspülen! (Das Austauscherharz gab im regenerierten und gewaschenen Zustand bis zu $2 \text{ } \mu\text{val H}^+$ an 150 ml Wasser ab!)

Auswertung:

Nach KORTÜM (72) graphisch über Auftragung $\frac{\Delta E}{\Delta y}$ gegen Δy . Dabei ist Δy diejenige Menge an Maßlösung in ml, die eine Spannungs- oder pH-Änderung von ΔE hervorruft. Im Schnittpunkt der beiden extrapolierten Kurvenäste liegt der Äquivalenzpunkt (Abb. 37).

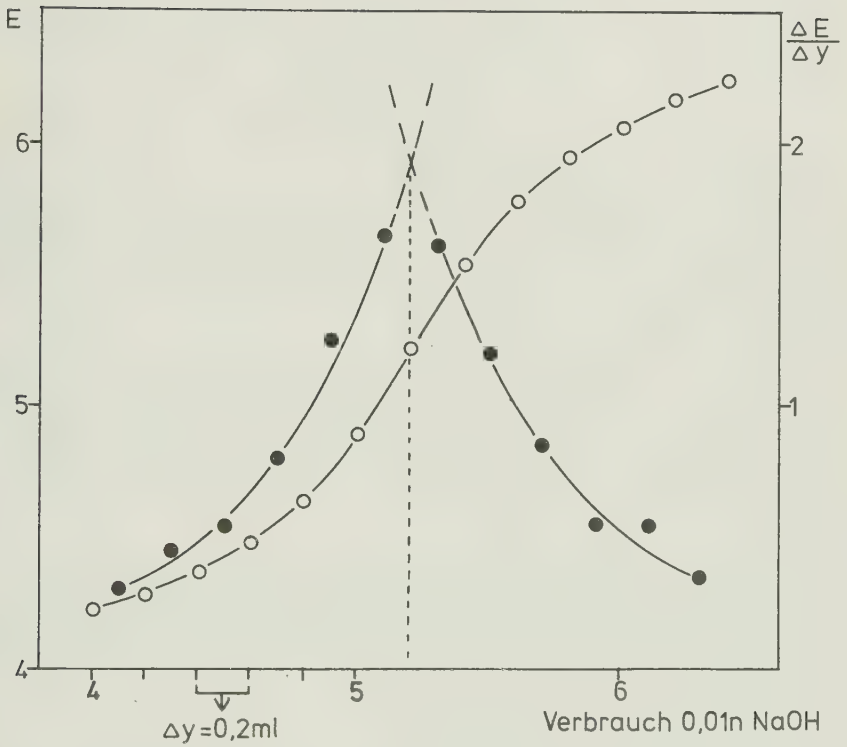


Abb. 37: Potentiometrische Phosphattitration.

- Titrationsskurve bei direkter Auftragung des pH-Wertes (E) gegen den Verbrauch (y) an 0,01 n Natronlauge
- Kurve bei Auftragung von $\Delta E / \Delta y$ gegen Δy

2. Konduktometrie

Bestimmung:	Chlorid, Bromid; Sulfat
Meßgerät:	Leitfähigkeitsmeßgerät L21/ACP mit Elektrode L 201/21 (Fa. PUSL, München), Magnetrührer.
Maßlösung:	0,01 n Silberacetatlösung; 0,01 m Bariumacetatlösung

Durchführung der Halogenidbestimmung:

Aliquoten Anteil des Zentrifugats mit Wasser auf 45 ml verdünnen, unter Rühren jeweils 0,5 ml Maßlösung zutropfen lassen und Skalenwert auf Millimeterpapier eintragen. Titration ist beendet, wenn die Leitfähigkeit nach Erreichen eines Minimums wieder linear ansteigt.

Auswertung: graphisch (Abb. 38).

Silberacetat gibt günstigeren Schnittwinkel als Silbernitrat (1). Da die Acetationen im Sauren H^+ -Ionen abfangen, sinkt zu Beginn der Titration die Leitfähigkeit stärker ab. Zur Auswertung wurden deshalb vom absteigenden Ast nur die letzten 2 ml bis zum Äquivalenzpunkt berücksichtigt. Kationische Tenside stören die Bestimmung nicht.

Durchführung der Sulfatbestimmung:

5 ml Zentrifugat mit 40 ml 33 %igem Äthanol versetzen, unter Rühren 2 ml Bariumacetatlösung zugeben und konstante Leitfähigkeit abwarten (2 bis 5 Min.). Von dann ab jeweils 0,5 ml Maßlösung zutropfen lassen und nach 1 Minute den Wert ablesen.

Auswertung: wie bei Halogenidbestimmung.

Äthanolisches Milieu verringert die Löslichkeit des Niederschlags (1) und beschleunigt die Fällung. Bei Normierung des Verfahrens (Äthanolgehalt, Flüssigkeitsvolumen, Rührgeschwindigkeit, Zeitablauf) ist die Reproduzierbarkeit ebenso gut wie bei der konduktometrischen Chloridbestimmung. Auch hier tritt keine Störung durch kationische Tenside auf.

3. Zweiphasentitration

Bestimmung:	kationische und anionische Tenside
Maßlösung:	$5 \cdot 10^{-3}$ m Natriumlaurylsulfat bzw. $5 \cdot 10^{-3}$ m Tetradecylpyridiniumchlorid
Indikator:	Dimethylgelb

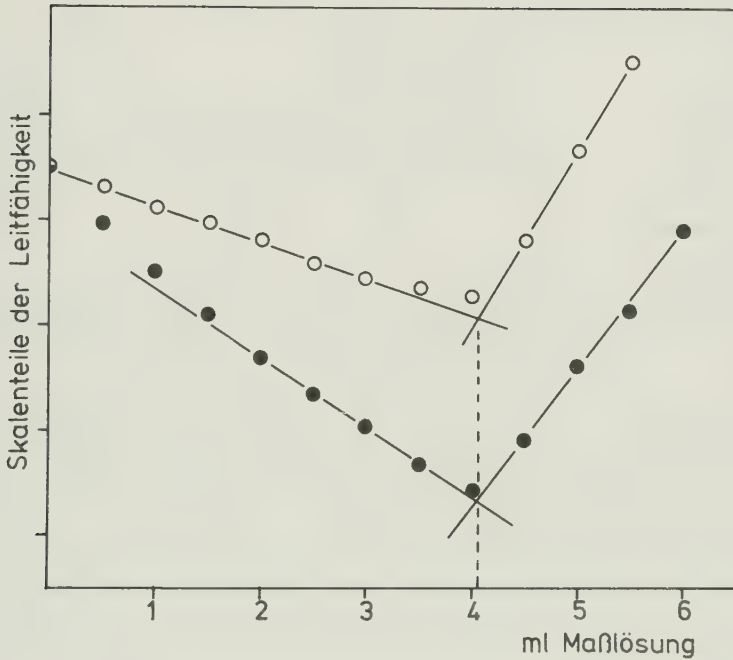


Abb. 38: Konduktometrische Chloridbestimmung in einer Lösung von Tetradecylpyridiniumchlorid.

Maßlösung: —○— 0,01n AgNO₃
—●— 0,01n Ag-acetat

Durchführung:

nach CARKHUFF und BOYD (23) in folgender Modifizierung:

5 ml 3n H₂SO₄ + 20 ml Chloroform + Analysenlösung, mit Wasser auf 60 ml auffüllen. Vorlage an Analysenlösung (Zentrifugat) so wählen, daß von der Maßlösung zwischen 5 und 10 ml verbraucht werden. Bei alkoholischen Analysen-

lösungen Alkohol vorher im Vakuumtrockenschrank vertreiben.

4. Komplexometrie

Bestimmung: Magnesium
Maßlösung: 0,01 m ÄDTA-Lösung
Indikator: Eriochromschwarz T
Durchführung: nach "Komplexometrische Bestimmungsmethoden mit Titriplex" (Fa. MERCK)

5. Flammenphotometrie

Bestimmung: Natrium
Gerät: Flammenphotometer Modell 6 der Firma LANGE, Berlin, umgebaut zum Betrieb mit Propan-Flaschengas, Betriebsdruck 0,5 atü.

Durchführung:

Die Blendenregulierung am Gerät erlaubt prinzipiell die direkte Messung (Natriumkonzentration in den Zentrifugaten zwischen 0,5 und 25 $\mu\text{val/l}$). Lösungen, die Natriumlaurylsulfat in Konzentrationen $> c_k$ enthalten, neigen aber sehr zur Schaumbildung und lassen sich deshalb nicht kontinuierlich versprühen. Die Messung der Zentrifugate erfolgte daher nach Verdünnen auf max. 2,5 $\mu\text{val Na}^+/\text{l}$ (Eichkurve: höchster Wert = 5 $\mu\text{val Na}^+/\text{l}$ = 100 Skalenteile). Jede Analysenlösung wurde mehrmals und mit einem Kontrollwert aus der Eichkurve alternierend gemessen.

6. UV-Photometrie

Bestimmung: Arzneistoffe der Tabelle 10
Gerät: Spektralphotometer der Firma ZEISS, Oberkochen, Gerätekombination M4Q II und PMQ II. Quarzküvetten, Schichtdicke 0,2 und 0,5 cm.
Durchführung: Messung der Extinktion in den Absorptionsmaxima der Arzneistoffspektren

Arzneistoff	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon \left\{ \frac{\text{Liter}}{\text{mol} \cdot \text{cm}} \right\}$
Benzoessäure	224	8 350
Salicylsäure	296	3 600
Nipasol	256	14 700
Phenyläthylamin	256	205
Codein	284, 5	1 600
Amitriptylin	240	13 950

Tab. 10: Maxima und molare Extinktionskoeffizienten der spektralphotometrisch bestimmten Substanzen.

Lösungsmittel: Phosphatpuffer der Ionenstärke 0,05, pH 7 (bei Amitriptylin pH 6,2)

D. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird das Reaktionsverhalten verschiedener Titan-dioxide gegenüber arzneilich verwendeten Verbindungen untersucht. Es zeigt sich, daß Sorptionen an die Oberfläche außer durch Ladung und Struktur des Adsorptivs in entscheidender Weise von der Vorgeschichte des Oxids und von den Milieubedingungen bestimmt werden.

In wäßrigem Medium ergeben sich im einzelnen die folgenden Gesetzmäßigkeiten:

1. Die Bindung von Ionen an die amphotere Oberfläche erfolgt über Austauschreaktionen, die je nach Ladung der Sorptive unterhalb bzw. oberhalb des isoelektrischen Punktes stattfinden.
2. Das Ausmaß der Sorption an Titandioxid hängt vom Oberflächenpotential und damit von der Wasserstoffionenkonzentration ab. Für kationische Substanzen steigt das Sorptionsvermögen mit fallender H^+ -Konzentration, bei anionischen Wirkstoffen erhöht sich die Bindung mit steigender H^+ -Konzentration. Phosphationen werden auch im stark alkalischen Bereich sorbiert.
3. Grenzflächenaktive Verbindungen und solche, die zu koordinativer Bindung befähigt sind, können bis zu einer pH-Einheit über den isoelektrischen Punkt hinaus auch bei gleichsinniger Ladung der Sorbensoberfläche gebunden werden.
4. Mit aggregierenden Stoffen findet unterhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (c_k) Ionenaustausch statt; dabei kommt es zur Hydrophobierung des Titandioxids und zur Sedimentation in der Suspension. Oberhalb des c_k -Wertes werden Tensidmizellen gebunden unter gleichzeitiger Mitnahme von Gegenionen. Die dadurch hydrophilierten Titandioxidteilchen sind gut dispergierbar.
5. Die Sorption organischer Moleküle kann durch anorganische Ionen vermindert werden: Sie wird bei organischen Anionen durch Chlorid kaum, durch Sulfat und Phosphat stark beeinträchtigt; Arzneistoffkationen können durch Alkali-, Ammonium- oder Magnesiumionen verdrängt werden.

6. Anorganische Salze können bei Tensiden das Ausmaß der Sorption vergrößern, da sie deren Aggregationsvermögen fördern. Gegenionen wirken sich dabei spezifischer aus als Koionen. Die Ionen NH_4^+ bzw. Br^- und NO_3^- , welche die Wasserstruktur brechen, fördern die Tensidaggregation und damit die Verdichtung der Sorptionsschichten in besonderem Maße.
7. Mehrwertige anorganische Ionen bewirken eine Umladung der Titandioxidoberfläche und verändern das Sorptionsverhalten: Sulfat und Phosphat vermitteln Bindung über den gesamten pH-Bereich von Arzneistoffkationen, Magnesiumionen eine solche von Arzneistoffanionen.
Handelsprodukte, die Sulfat oder Phosphat enthalten, sind in ihren Sorptionseigenschaften dadurch charakterisiert.
8. Sorptionsunterschiede, die sich zwischen den Kristallmodifikationen Anatas und Rutil ergeben, haben ihre Ursache in der abweichenden Lage des isoelektrischen Punktes.
9. Weitergehende Schlußfolgerungen zur Verwendung von Titandioxiden in Arzneiformen werden diskutiert.

E. TABELLENANHANG

Tab. 11: Platzbedarf von Laurylsulfat an gereinigten Titandioxiden unter verschiedenen Milieubedingungen (I = Ionenstärke des Puffers)

TiO ₂	pH	Elektrolyt-zusatz	sorbierte Menge (μmol/g)	sorbierte Menge (μmol/m ²)	Platz- bedarf (Å ²)
P25 (29230)	4	-	163	4,8	34,6
	4	Acetatpuffer I = 0,02	155	4,55	36,5
	2	-	210	6,1	27,2
	2	NaCl 0,2 m	240	7,05	23,6
Kronos A	2	-	55	6,9	24,1
	2	NaCl 0,2 m	60	7,5	22,1
Kronos R	2	-	28	5,6	29,7
	2	NaCl 0,2 m	31	6,2	26,8

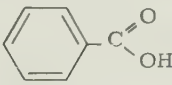
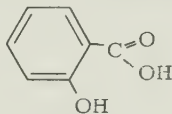
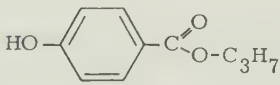
Tab. 12: Platzbedarf von Alkylpyridiniumhomologen an gereinigten Titandioxiden unter verschiedenen Milieubedingungen (I = Ionenstärke des Puffers)

TiO ₂	Ketten- länge des Tensids	pH	Elektrolyt- zusatz	sorbierte Menge (μmol/g)	sorbierte Menge (μmol/m ²)	Platz- bedarf (Å ²)
P25 (29230)	C ₁₂	8	-	90	2,65	62,7
		11	NaNO ₃ 0,05 m	125	3,7	44,9
	C ₁₄	8	-	94	2,75	60,4
		8	Phosphatpuffer I = 0,02	141	4,15	40,0
		11	-	133	3,9	42,6
		11	NaNO ₃ 0,05 m	175	5,15	32,2
	C ₁₆	8	-	104	3,05	54,4
		11	NaNO ₃ 0,05 m	205	6,05	27,4
P25 (RV 5752)	C ₁₄	8	-	170	2,8	59,3
		8	Phosphatpuffer I = 0,02	268	4,4	37,7
		11	NaNO ₃ 0,05 m	315	5,15	32,2
Kronos A	C ₁₄	11	-	31	3,9	42,6
		11	NaNO ₃ 0,05 m	40	5,0	33,2
Kronos R	C ₁₄	11	-	19	3,8	43,7
		11	NaNO ₃ 0,05 m	26,5	5,3	31,3

Tab. 13: Als Sorptive in die Untersuchungen einbezogene Arzneistoffe und anorganische Verbindungen

Arzneistoff	Formel	MG	pK _s Literatur
kationische Arzneistoffe			
Codein		371,86 (· HCl · 2H ₂ O) 424,39 (· H ₃ PO ₄ · 1,5H ₂ O)	7,95 (70)
Phenyläthylamin		121,18	9,83 (2)
Amitriptylin		313,87 (· HCl)	9,0 - 9,5 (59)
Alkylpyridinium-chloride		(· H ₂ O)	>12
Dodecyl-	R = CH ₂ -(CH ₂) ₁₀ -CH ₃	301,91	
Tetradecyl-	R = CH ₂ -(CH ₂) ₁₂ -CH ₃	329,97	
Hexadecyl-	R = CH ₂ -(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	358,02	

Fortsetzung von Tab. 13

Arzneistoff	Formel	MG	pK _s	Literatur
anionische Arzneistoffe				
Natrium-laurylsulfat	$C_{12}H_{25}-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{\underset{\underset{O}{\parallel}}{S}}-O^- Na^+$	288,39	< 0	(⁺)
Benzoessäure		122,1	4,15	(70)
Salicylsäure		138,1	3,0 13,4	(70) (70)
nichtionische Arzneistoffe				
4-Hydroxybenzoessäure-propylester (Nipazol M ^(R))		180,2	-	

anorganische Säuren und Basen		pK _{s1}	pK _{s2}	pK _{s3}	Literatur
Schwefelsäure	H ₂ SO ₄	-3	1,92	-	(119)
Phosphorsäure	H ₃ PO ₄	1,96	7,21	12,32	(119)
Magnesiumhydroxid	Mg(OH) ₂	11,4	?	-	(2)

+) persönliche Mitteilung Prof. Dr. P. Mukerjee

F. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ABRAHAMCZIK, E. in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie Bd. III, Teil 2, Stuttgart 1955
- (2) ALBERT, A., SERJEANT, E.P., Ionization Constants, London 1962
- (3) ALBO, R., Am. Perfumer Aromat. 75, 35 (1960)
- (4) ALEKSANDROVA, E.M., TS'UNG-HSING, Yu., Kolloid-J. (UdSSR) 34, 451 (1972)
- (5) ANACKER, E.W., GHOSE, H.M., J. Am. Chem. Soc. 90, 3161 (1968)
- (6) D'ANS, J., HEINRICH, G., JÄNCHEN, D., Chem. Ztg. 77, 240 (1953)
- (7) BAYER, K., SOLIVA, M., SPEISER, P., Pharm. Ind. 34, 483 (1972)
- (8) BÉRUBÉ, Y.G., DE BRUYN, P.L., J. Coll. Interface Sci. 27, 305 (1968)
- (9) BÉRUBÉ, Y.G., DE BRUYN, P.L., J. Coll. Interface Sci. 28, 92 (1968)
- (10) BEWS, I.C.R., FISK, N.R., Am. Perfumer Cosmet. 79, 89 (1964)
- (11) BIERNAT, J., Freiburger Forschungshefte A 326, 67 (1967)
- (12) BOBYRENKO, Yu.Ya., J. Phys. Chem. (UdSSR) 45, 978 (1971)
- (13) BOBYRENKO, Yu.Ya., ŽOLNIN, A.V., KONOVALOV, V.K., J. Phys. Chem. (UdSSR) 46, 1305 (1972)
- (14) BODMAN, S.W., SHAH, Y.T., SKRIBA, M.C., Ind. Eng. Chem., Process Des. Develop. 11, 46 (1972)
- (15) BOEHM, H.P., Discussion Farad. Soc. 52, 264 (1971)
- (16) BOEHM, H.P., HERRMANN, M., Z. anorg. allg. Chem. 352, 156 (1967)
- (17) BÖHME, H., TAUBER, E., J. Chromatogr. 5, 259 (1961)
- (18) BONSACK, J.P., J. Coll. Interface Sci. 44, 430 (1973)
- (19) BORNSTEIN, M., WALSH, J.P., MUNDEN, B.J., LACH, J.L., J. Pharm. Sci. 56, 1410 (1967)
- (20) BROSOWSKI, G., ROHR, M., LEHMANN, G., Fette, Seifen, Anstrichmittel 75, 335 (1973)
- (21) BROWN, J., JAAP, W.J., RITCHIE, P.D., J. Appl. Chem. (London) 9, 153 (1959)

- (22) CAMARA, B., FINK, P., PFORR, G., RACKOW, B., Z. Chemie (Leipzig) 12, 451 (1972)
- (23) CARKHUFF, E.D., BOYD, W.M.F., J. Am. Pharm. Ass. 43, 240 (1954)
- (24) CHEN, Y.-S.R., BUTLER, J.N., STUMM, W., J. Coll. Interface Sci. 43, 421 (1973)
- (25) CHRISTEN, H.R., Grundlagen der Organischen Chemie, Aarau 1970
- (26) CLARK, R.J.H., Topics in Inorganic and General Chemistry Bd. 11, Amsterdam, London, New York 1968
- (27) CORRIN, M.L., HARKINS, W.D., J. Amer. Chem. Soc. 69, 679 (1947)
- (28) CZETSCH-LINDENWALD, H. von, Scientia Pharm. 26, 197 (1958)
- (29) DAWBER, J.G., GUEST, L.B., LAMBOURNE, R., Thermochim. Acta 6, 411 (1973)
- (30) DAWSON, P.T., RICH, G.T., HAYDON, D.A., J. Phys. Chem. 68, 3550 (1964)
- (31) DAY, R.E., ELTEKOV, Yu.A., PARFITT, G.D., THOMPSON, P.C., Trans. Farad. Soc. 65, 266 (1969)
- (32) DAY, R.E., PARFITT, G.D., Trans. Farad. Soc. 64, 815 (1968)
- (33) DEGUSSA, Schriftenreihe Pigmente 56, Frankfurt 1973
- (34) DEUTSCHER ARZNEIMITTEL-CODEX, Frankfurt, Stuttgart 1972
- (35) DICK, S.G., FUERSTENAU, D.W., HEALY, T.W., J. Coll. Interface Sci. 37, 595 (1971)
- (36) DINTENFASS, L., Kolloid-Z. 161, 60 (1958)
- (37) DINTENFASS, L., Kolloid-Z. 161, 70 (1958)
- (38) DOBIAS, B., Tenside 9, 322 (1972)
- (39) DONNET, J.B., Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 3353
- (40) ECANOW, B., WILSON, R.G., J. Am. Pharm. Ass. 52, 1031 (1963)
- (41) FEDERAL REGISTER (USA) 31, 1065 (1966); ref. C.A. 64, 11758e
- (42) FIEDLER, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Aulendorf 1971

- (43) FLAIG-BAUMANN, R., HERRMANN, M., BOEHM, H.P., Z. anorg. allg. Chem. 372, 296 (1970)
- (44) FLAIG-BAUMANN, R., NEUWINGER, H.D., BOEHM, H.P., Fortschr. Kolloide u. Polymere 55, 7 (1971)
- (45) FOURNIER, P., Compt. rend. 231, 1343 (1950)
- (46) FUERSTENAU, D.W., HEALY, T.W., SOMASUNDARAN, P., Trans. SME 229, 321 (1964)
- (47) FUKUSHIMA, S., KUMAGAI, S., J. Coll. Interface Sci. 42, 539 (1973)
- (48) GILANYI, T., Acta Chem. Scand. 27, 729 (1973)
- (49) GILES, C.H., MacEWAN, T.H., NAKHWA, S.N., SMITH, D., J. Chem. Soc. 1960, 3973
- (50) GIRI, K.V., KALYANKAR, G.D., VAIDYANATHAN, C.S., Naturwissensch. 41, 88 (1954)
- (51) GLASSON, D.R., JOHNSON, J.S., SHEPPARD, M.A., J. Appl. Chem. 19, 46 (1969)
- (52) GONZALEZ, F., MUNUERA, G., Rev. Chim. Miner. 7, 1021 (1970)
- (53) HAN, K.N., HEALY, T.W., FUERSTENAU, D.W., J. Coll. Interface Sci. 44, 407 (1973)
- (54) HAUL, R., DÜMBGEN, G., Chem.-Ing.-Techn. 32, 349 (1960)
- (55) HAUL, R., DÜMBGEN, G., Chem.-Ing.-Techn. 35, 586 (1963)
- (56) HEALY, T.W., WIESE, G.R., YATES, D.E., KAVANAGH, B.V., J. Coll. Interface Sci. 42, 647 (1973)
- (57) HEITNER-WIRGUIN, C., ALBU-YARON, A., J. Appl. Chem. (London) 15, 445 (1965)
- (58) HERRMANN, M., BOEHM, H.P., Z. anorg. allg. Chem. 368, 73 (1969)
- (59) HOFFMANN-LA ROCHE, Grenzach, persönliche Mitteilung (1973)
- (60) HORN, N.R., MCCARTHY, T.J., PRICE, C.H., Am. Perfum. Cosmet. 86, 37, (1971)
- (61) INOUE, Y., SUZUKI, A., MATSUMOTO, S., Kôgyô Kagaku Zasshi 59, 333 (1956); ref. C.A. 51, 10182 e

- (62) JACKSON, P., PARFITT, G.D., Trans. Farad. Soc. 67, 2469 (1971)
- (63) JAMES, R.O., HEALY, T.W., J. Coll. Interface Sci. 40, 42 (1972)
- (64) JAYCOCK, M.J., OTTEWILL, R.H., TAR, J., Bull. Inst. Mining Met. 686, 255 (1964)
- (65) JONES, P., HOCKEY, J.A., Trans. Farad. Soc. 67, 2669 (1971)
- (66) JONES, P., HOCKEY, J.A., Trans. Farad. Soc. 67, 2679 (1971)
- (67) JUNGGERMANN, E., Cationic Surfactants, Surfactant Sciences Series, New York 1970
- (68) KALUZA, U., BOEHM, H.P., J. Catal. 22, 347 (1971)
- (69) KNÖZINGER, H., Z. Phys. Chem. 69, 108 (1970)
- (70) KOMMENTAR ZUM DEUTSCHEN ARZNEIBUCH, 7. Ausgabe, Stuttgart, Frankfurt 1969
- (71) KORNBLUM, S.S., LOPEZ, B., J. Pharm. Sci. 59, 1016 (1970)
- (72) KORTÜM, G., Lehrbuch der Elektrochemie, Weinheim (1966)
- (73) KRONOS-BLÄTTER, Titangesellschaft mbH, Leverkusen (1970)
- (74) KRONOS-LEITFADEN, Titangesellschaft mbH, Leverkusen (1967)
- (75) KUPPI, H., Ger. (East) 42, 482 (Cl. C11b) (1965), ref. C.A. 64, 15674a
- (76) LADD, M.F.C., Acta Crystallogr., Sect. A. 25, 486 (1969)
- (77) LANGE, H., Kolloid-Z. 121, 66 (1951)
- (78) LAWRENCE, A.S.C., PEARSON, J.T., Trans. Farad. Soc. 63, 495 (1967)
- (79) LEHMANN, H., Dt. Apotheker-Ztg. 101, 1533 (1961)
- (80) LEVI, H.W., SCHIEWER, E., Radiochim. Acta 5, 126 (1966)
- (81) LUCAS, J.E., MCCARTHY, T.J., Acta Pharm. Suecica 7, 149 (1970)
- (82) LUCK, W.A.P., Ber. Bunsenges. 69, 69 (1965)
- (83) LUCK, W.A.P., APV-Informationsdienst 16, 127 (1970)
- (84) LYKLEMA, J., Discuss. Farad. Soc. 52, 276 (1971)
- (85) MAIDANOVSKAYA, L.G., SKRIPKO, T.V., J. Phys. Chem. (UdSSR) 46, 115 (1972)
- (86) MCCARTHY, T.J., J. Mond. Pharm. 4, 321 (1969)

- (87) MILIČKA, L., Z. Phys. Chem. (Leipzig) 249, 63 (1972)
- (88) MILIČKA, L., Z. Phys. Chem. (Leipzig) 249, 177 (1972)
- (89) MISRA, D.N., J. Coll. Interface Sci. 28, 24 (1968)
- (90) MISRA, D.N., Nature (London), Phys. Sci. 240, 14 (1972)
- (91) MIURA, M., KODAMA, M., Bull. Chem. Soc. Jap. 45, 428 (1972)
- (92) MIURA, M., NAONO, H., IWAKI, T., J. Sci. Hiroshima Univ., Ser. A-II, 30, 57 (1966)
- (93) MOLTER, R.C., SWIFT, H.R., U.S. 2, 860, 059 (1958), ref. C.A. 53, 4688a
- (94) MORIMOTO, T., NAGAO, M., TOKUDA, F., J. Phys. Chem. 73, 243 (1969)
- (95) MÜLLER, H., Ger. Offen. 1, 935, 917 (Cl. A61K) (1971), ref. C.A. 74, 130397y
- (96) MUKERJEE, P., MYSELS, K.J., Critical Micelle Concentrations of Aqueous Surfactant Systems, Nat. Stand. Ref. Data Ser., Nat. Bur. Stand. (U.S.) 1971
- (97) MUKERJEE, P., MYSELS, K.J. KAPAUAN, P., J. Phys. Chem. 71, 4166 (1967)
- (98) MUNUERA, G., MORENO, F., PRIETO, J.A., Z. Phys. Chem. 78, 113 (1972)
- (99) NAKAGAKI, M., NAKAMURA, Y., Yakugaku Zasshi 93, 460 (1973), ref. C.A. 79, 23824s
- (100) NEMETHY, G., Angew. Chem. 79, 260 (1967)
- (101) OTTEWILL, R.H., TIFFANY, J.M., J. Oil Colour Chem. Ass. 50, 844 (1967)
- (102) PARFITT, G.D., URWIN, D., WISEMAN, T.J., J. Coll. Interface Sci. 36, 217 (1971)
- (103) PARFITT, G.D., WHARTON, D.G., J. Coll. Interface Sci. 38, 431 (1972)
- (104) PESCHEL, G., Arch. Pharm. 304, 29 (1971)

- (105) PIRET, J., HENRY, J., BALON, G., BEAUDET, C., Bull. Soc. Chim. France 1965, 3590
- (106) POPE, M.J., SUTTON, D.J., Therm. Anal., Proc. Int. Conf. 3rd 3, 697 (1971)
- (107) PRIMET, M., PICHAT, P., MATHIEU, M., J. Phys. Chem. 75, 1216 (1971)
- (108) PRIMET, M., PICHAT, P., MATHIEU, M., J. Phys. Chem. 75, 1221 (1971)
- (109) QUESADA, C., U.S. 3, 592, 940 (Cl 99-148, A231) (1971), ref. C.A. 75, 80197f
- (110) RECHMANN, H., Ber. Bunsenges. 71, 277 (1967)
- (111) RUPPRECHT, H., Dissertation Universität München 1968
- (112) RUPPRECHT, H., Kolloid-Z. 249, 1127 (1971)
- (113) RUPPRECHT, H., LIEBL, H., Kolloid-Z. 250, 719 (1972)
- (114) RUPPRECHT, H., ULLMANN, E., THOMA, K., Fortschr. Kolloide Polymere 55, 45 (1971)
- (115) SCHIEWER, E., Dissertation Technische Universität Berlin 1967
- (116) SCHINDLER, P.W., GAMSJÄGER, H., Kolloid-Z. 250, 759 (1972)
- (117) SCHUBERT, H., Tenside 8, 297, (1971)
- (118) SCHWUGER, M.J., Ber. Bunsenges. 75, 167 (1971)
- (119) SEEL, F., Grundlagen der analytischen Chemie, Weinheim 1963
- (120) SEXSMITH, F.H., WHITE, H.J., J. Coll. Interface Sci. 14, 630 (1959)
- (121) SHAW, D.J., Introduction to Colloid and Surface Chemistry, London 1966
- (122) SHERWOOD, A.F., RYBICKA, S.M., J. Oil Colour Chem. Ass. 49, 648 (1966)
- (123) SHINODA, K., NAKAGAWA, T., TAMAMUSHI, B.-J., ISEMURA, T., Colloidal Surfactants, New York, London 1963
- (124) SHITS, L.A., Kolloid-J. (UdSSR) 26, 397 (1964)
- (125) SOMMER, F., Dissertation Universität München 1971
- (126) STEIGER, K., BEUTTNER, W., Schweizer Apotheker-Ztg. 94, 85 (1956)

- (127) STIEG, F.B., J. Paint Technol. 45, 55 (1973)
- (128) TAMAKI, K., ISOMURA, Y., OHARA, Y., Bull. Chem. Soc. Jap. 45, 2939 (1972), ref. C.A. 77, 144605p
- (129) TAMAMUSHI, B., TAMAKI, K., Proc. Intern. Congr. Surface Activity, 2nd, London 1957, 3, 449
- (130) TAMAMUSHI, B., TAMAKI, K., Trans. Farad. Soc. 55, 1007 (1959)
- (131) TORLASCHI, S., BARCUCCI, U., ZORZELLA, G., Ind. Vernice 24, 10 (1970)
- (132) ULLMANN, E., SOMMER, F., Arch. Pharm. 306, 17 (1973)
- (133) ULLMANN'S Encyklopädie der technischen Chemie, Bd. 13, München, Berlin 1962
- (134) VEIS, A., HOERR, C.W., J. Coll. Interface Sci. 15, 427 (1960)
- (135) VISSERS, D.R., J. Phys. Chem. 72, 3236 (1968)
- (136) VÖLZ, H.G., KÄMPF, G., FITZKY, H.G., Farbe Lack 78, 1037 (1972)
- (137) WALKER, G.T., Seifen, Öle, Fette, Wachse 92, 814 (1966)
- (138) WAN, L.S.C., POON, P.K.C., J. Pharm. Sci. 58, 1562 (1969)
- (139) WEDDERBURN, D.L., Adv. Pharm. Sci. I, 195 (1964)
- (140) WEISS, A., Z. anorg. allg. Chem. 299, 92 (1959)
- (141) WICKE, E., Angew. Chem. 78, 1 (1966)
- (142) WOLFRAM, E., BOROSS-VARGHA, E., Fortschr. Kolloide Polymere 55, 143 (1971)
- (143) WRIGHT, E.H.M., Trans. Farad. Soc. 61, 1764 (1965)
- (144) YONEYAMA, H., TOYOGUCHI, Y., TAMURA, H., J. Phys. Chem. 76, 3460 (1972)
- (145) ZETTMLOYER, A.C., MICALE, F.J., LUI, Y.K., Ber. Bunsenges. 71, 286 (1967)
- (146) ŽOLNIN, A.V., DOLMATOV, Yu.D., BOBYRENKO, Yu.Ya., Kolloid-J. (UdSSR) 33, 524 (1971)

LEBENS LAUF

Michael Biedermann

Geboren am 2.2.1942 in Unterhaching bei München als drittes Kind des Physikers Dr. Friedrich Biedermann und seiner Ehefrau Ilse, geb. Scharschmidt.

Seit 1972 verheiratet mit Inge Biedermann, geb. Jaeger.

Eine Tochter.

Schulbildung

1948 - 1952 Volksschule in Unterhaching

1952 - 1961 Neues Realgymnasium München

Reifeprüfung

19. 7. 1961 in München

Berufsausbildung

Praktikantenzeit

1961/62 Apotheke des städt. Krankenhauses r. d. Isar, München

1962/63 Ludwigs-Apotheke, München

Pharm. Vorprüfung

23. 9. 1963

Studium der Pharmazie

SS 1964 bis WS 1966/67

Universität München

Staatsexamen

18. 5. 1967 in München

Kandidatenzeit

August 1967 bis Februar 1968

Engel-Apotheke in München,

Februar 1968 bis August 1968

Alte Rats-Apotheke in Walsrode

Bestallung als Apotheker

18. 8. 1968

Grundwehrdienst

Oktober 1968 bis März 1970

im Sanitätsdepot Kaufbeuren-Neugablonz

Wissenschaftliche Arbeit

Mai 1970 bis August 1973

unter Anleitung von

Frau Professor Dr. Elsa Ullmann

am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

Berufliche Tätigkeit

1. 9. 1970 bis 14. 4. 1971 wissenschaftliche

Hilfskraft, seit 15. 4. 1971 Verwalter einer

wissenschaftlichen Assistentenstelle am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie

der Universität München, Direktoren:

Professor Dr. F. Eiden, Professor Dr. Th.

Severin, Professor Dr. H.-D. Stachel

